



**Área de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Universidad de Málaga  
Programa de Doctorado. Farmacología y Terapéutica**

**TESIS DOCTORAL**

# **UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES DE SEPSIS EN PACIENTES CRÍTICOS**

**Rocío Escobar Conesa**

**Enero, 2017**

**Directores:**


**Alfredo Enguix Armada  
María Victoria de la Torre Prados  
Inmaculada Bellido Estevez**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Rocío Escobar Conesa

 <http://orcid.org/0000-0001-7603-3798>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización  
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



**Alfredo Enguix Armada, Facultativo Especialista de Área de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.**

**María Victoria de la Torre Prados, Facultativo Especialista de Área y Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.**

**Inmaculada Bellido Estévez, Profesora Titular de Farmacología y Terapéutica Clínica del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.**

**Certifican que:**

**Dña. Rocio Escobar Conesa ha realizado los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada "Utilidad de los biomarcadores de sepsis en pacientes críticos", y su preparación para su lectura y defensa bajo nuestra dirección, planificación y supervisión.**

**Lo que firmo en Málaga a 11 de Enero de 2017.**

**Dr. Alfredo Enguix Armada**

**Dra. María Victoria de la Torre Prados**

**Profa. Dra. Inmaculada Bellido Estévez**

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA  
REGISTRO GENERAL**

**Entrada**

**Nº. 201700200000843**

**16/01/2017 09:12:05**

**III**



A mis padres,



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mis directores de tesis Alfredo Enguix, M<sup>o</sup> Victoria de la Torre e Inmaculada Bellido por la confianza depositada en mí y la dedicación sin límites. Agradecer el apoyo, los consejos y los mensajes de ánimo, sin vosotros no hubiese sido posible terminar este trabajo.

A todos los compañeros y compañeras que se han cruzado en este largo camino, desde el Hospital Clínico de Málaga hasta el Hospital de Cabueñes en Gijón, gracias por hacerme sentir como en casa.

A Sonia Blanco por su constante interés, apoyo e insistencia en la necesidad de acabar esta tesis, gracias por darme el impulso cuando era necesario.

Para finalizar quiero dar las gracias a mis padres por su empeño en que la formación sea una prioridad y transmitirme que con esfuerzo y constancia se pueden lograr metas que parecen inalcanzables. A mi hermana Laura por estar siempre a mi lado y a Antonio por su apoyo incondicional.

Gracias a todos por contribuir a que este proyecto haya sido posible.

Rocio Escobar Conesa





## RESUMEN

**Introducción** La sepsis es una de las causas más frecuente de muerte entre los pacientes hospitalizados (Reinhart 2012). En España, la incidencia de sepsis grave es de 104 casos por 100.000 habitantes/año y la de shock séptico es de 31 casos por 100.000 habitantes/año (Piacentin 2012). Es una emergencia médica, por cada hora de retraso en el diagnóstico y tratamiento aumenta la mortalidad.

Desde el punto de vista del laboratorio, la aportación al proceso séptico más importante es disponer de biomarcadores. No pueden sustituir a la valoración clínica ni al estudio microbiológico oportuno pero permiten proporcionar información clínicamente relevante que ayuda a mejorar el resultado del paciente, reducir la duración de la hospitalización y prevenir el uso excesivo de antibióticos.

**Hipótesis y objetivos** El propósito es determinar la utilidad de cuatro biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), presepsina (PSP) y proadrenomedulina (PADM).

Como objetivos se pretende comparar los cuatro biomarcadores en pacientes con sepsis severa o shock séptico e intentar determinar su valor diagnóstico y pronóstico, su capacidad para discriminar entre pacientes con sepsis o shock séptico, o entre bacterias Gram-positivas o Gram- negativas. Evaluar el estado nutricional y elaborar modelos multivariantes para el diagnóstico y pronóstico del paciente con sepsis-shock séptico que permitan el diseño de un protocolo de actuación para la creación de un perfil analítico en Laboratorio de Urgencias.

**Material y métodos** Se diseña un estudio de cohortes con 246 pacientes con sepsis grave o shock séptico ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se incluye un grupo de 142 pacientes controles (ingresados en la UCI por problemas cardiovasculares) que permitan el estudio de caso/control.

Los criterios de inclusión: mayores de 18 años y diagnóstico de sepsis o shock séptico según criterios de la Surviving Sepsis Campaign, cuyas muestras no se hayan tomado tras las primeras 24 horas de ingreso en UCI o que hayan fallecido tras las primeras 24 horas del ingreso. Se determinan en una muestra de plasma con heparina de litio para PCR y PCT mientras que se necesita plasma con EDTA-K3 para PSP Y PADM obtenida en las primeras 24 horas del ingreso.

**Resultados** Los pacientes del estudio tienen una edad media es 63 años, siendo el 61,8% varones. La mayor parte presentan shock séptico como el tipo de sepsis más frecuente y el foco respiratorio como origen. En referencia a los niveles medios de los biomarcadores a estudio son notablemente más elevados en el grupo sepsis que en los controles.

No existe correlación entre los biomarcadores. La PCT es el marcador con mayor sensibilidad y AUC (0.989) para el diagnóstico de sepsis, si se asocia a PSP, el AUC conjunta es 0.998 mientras que la PADM es la que muestra mayor valor pronóstico, el riesgo relativo de sufrir un desenlace fatal aumenta una unidad por cada nmol/l de incremento en el valor.

Los niveles PCT son más elevados en el caso de bacterias Gram negativas (19.7 µg/L vs 7.74µg/L). La PSP en pacientes con sepsis grave frente a shock séptico muestra diferencia estadísticamente significativa (2583 vs 16248 pg/mL)

El lactato no puede incluirse en un modelo de regresión logística debido a su distribución claramente sesgada y en cuanto al perfil nutricional los pacientes sépticos presentan bajos valores de colesterol y albúmina (106 mg/dL y 2.10 g/dL)

## Conclusiones

La PCT es el marcador que presenta mayor valor diagnóstico y la PADM el de pronóstico. La PSP permite distinguir entre shock séptico y sepsis grave mientras que la PCT puede orientar hacia el tipo de bacteria más probable causante del cuadro séptico. La coexistencia de niveles elevados de PADM y lactato junto a niveles bajos de colesterol y albúmina podría considerarse como un factor de riesgo combinado de aparición de éxitus. El uso conjunto de las determinaciones de PCT, de PADM y quizá de PSP pueden mejorar considerablemente el manejo de los pacientes sépticos desde la perspectiva del diagnóstico o de la supervivencia respectivamente, lo que podría motivar la creación de un perfil analítico de sepsis.

# ÍNDICE

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Historia de la sepsis	6
1.2. Definiciones sepsis	7
1.3. Epidemiología	12
1.4. Etiología	15
1.5. Origen de la sepsis	15
1.6. Fisiopatología de la sepsis	16
1.7. Manifestaciones clínicas de la sepsis	21
1.8. Diagnóstico y pronóstico de la sepsis	22
1.9. Diagnóstico mediante biomarcadores	30
1.10. Protocolo Código sepsis: implantación Hospitales Españoles	47
<b>2. Hipótesis y objetivos</b>	<b>53</b>
2.1. Hipótesis	55
2.1. Objetivos	57
<b>3. Material y métodos</b>	<b>59</b>
3.1. Población y ámbito de estudio	61
3.2. Diseño del estudio	61
3.3. Período de tiempo	62
3.4. Aspectos éticos de la investigación	62
3.5. Pacientes y controles. Criterios de inclusión y exclusión	63
3.6. Cálculo tamaño muestral	66
3.7. Metodología analítica	69
3.7.1. Obtención de las muestras biológicas	69
3.7.2. Determinación de Proteína C reactiva (PCR)	70
3.7.3. Determinación de Procalcitonina (PCT)	70
3.7.4. Determinación de Presepsina (PSP)	71
3.7.5. Determinación de Proadrenomedulina (PADM)	72
3.8. Variables del estudio	73
3.9. Plan de trabajo y cronograma	76
3.10. Análisis estadístico	77
3.11. Anexos	78
• Anexo I: Documento de aprobación del estudio por parte del Comité Ético del Hospital Provincial de Málaga	79
• Anexo II :Documento de consentimiento informado del paciente	80

<b>4. Resultados</b>	<b>87</b>
4.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes	89
4.2. Estado nutricional en los pacientes sépticos (colesterol, albúmina y prealbúmina )	92
4.3. Valor de otros parámetros de laboratorio en pacientes sépticos (recuento leucocitos, plaquetas, hemoglobina, glucosa y creatinina)	93
4.4. Correlación entre los biomarcadores a estudio	93
4.5. Valores de Proteína C reactiva, Procalcitonina, Presepsina y Proadrenomedulina en sepsis grave y shock séptico	94
4.6. Niveles de Proteína C reactiva, Procalcitonina, Presepsina y Proadrenomedulina en función del foco infeccioso	95
4.7. Valor diagnóstico de Proteína C reactiva, Procalcitonina, Presepsina y Proadrenomedulina	99
4.8. Valor pronóstico de Proteína C reactiva, Procalcitonina, Presepsina y Proadrenomedulina	102
4.9. Niveles de Proteína C reactiva, Procalcitonina, Presepsina y Proadrenomedulina según el microorganismo aislado en los pacientes sépticos	105
4.10. Relación entre estado nutricional, biomarcadores y mortalidad	107
4.11. Estancia en UCI de los pacientes del estudio	109
<b>5. Discusión</b>	<b>111</b>
<b>6. Conclusiones</b>	<b>121</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>125</b>
<b>8. Publicaciones</b>	<b>137</b>
1. Artículo de Clinical Chemistry Laboratory Medicine	141
2. Comunicaciones a Congreso Nacionales e Internacionales	142

# ÍNDICE DE FIGURAS

## 1. Introducción

Figura 1. Esquema de la relación entre SIRS e infección	7
Figura 2. Tomada del artículo de Vincent 2006, se muestra la relación entre la mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos de los países participantes en el estudio SOAP.	13
Figura 3. Mecanismo de acción del proceso inflamatorio (Fernández Sánchez 2010)	17
Figura 4. Mecanismo de acción de la infección en bacterias Gram negativas (Opal 2009)	18
Figura 5. Mecanismo de acción de la infección en bacterias Gram positivas (Opal 2009)	20
Figura 6. Tomada de ( <a href="http://www.sati.org.ar/files/sepsis/poster1_final.pdf">http://www.sati.org.ar/files/sepsis/poster1_final.pdf</a> consultada 22 noviembre 2016),	23
Figura 7. Cinética de distintos biomarcadores. (Sakr 2009)	31
Figura 8. Genes de la familia de la calcitonina (Meisner 2011)	34
Figura 9. Estructura de la PCT (Meisner 2011)	35
Figura 10. Mecanismo de acción de la PCT (Meisner 2011)	35
Figura 11. Mecanismo de acción de la presepsina	39
Figura 12. Resumen de los principales biomarcadores según su Origen	46

## 3. Material y métodos

Figura 1. Diagrama de flujo que muestra los pacientes y las determinaciones objeto de estudio.	68
--	----

## 4. Resultados

Figura 1. Distribución de los pacientes en función del tipo de sepsis.	90
Figura 2. Distribución del origen de la sepsis en los pacientes de estudio.	95
Figura 3. Curvas ROC para proteína C reactiva, procalcitonina, presepsina y proadrenomedulina.	100
Figura 4. Curva ROC de la asociación de marcadores PCT + PSP	101
Figura 5. Distribución de frecuencias del lactato	103
Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para un valor de corte de 1,2 nmol/L de proadrenomedulina	104
Figura 7. Mediana y percentiles de los valores de PCT en relación con los gérmenes aislado.	106

## ÍNDICE DE TABLAS

### 1. Introducción

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de sepsis (Delinger 2013)	9
Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de sepsis grave (Delinger 2013)	10
Tabla 3. Nuevas definiciones según tercer consenso internacional (Sepsis-3)	11
Tabla 4. Escala APACHE –II (tomada de González Moral 2013)	28
Tabla 5. Escala SOFA (tomada de González Moral 2013)	29

### 3. Material y métodos

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de sepsis (Delinger 2013)	64
Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de sepsis grave (Delinger 2013)	65
Tabla 3. Variables incluidas en el estudio	73

### 4. Resultados

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.	91
Tabla 2. Niveles de los parámetros del perfil nutricional en los pacientes sépticos (mediana y rango intercuartílico)	92
Tabla 3. Niveles medios de otros parámetros analíticos en pacientes sépticos	93
Tabla 4. Correlación entre los distintos biomarcadores en estudio.	94
Tabla 5. Mediana de biomarcadores en función del origen del foco infeccioso.	96
Tabla 6. Rangos intercuartílicos de biomarcadores en función del origen del foco infeccioso.	97
Tabla 7. Valor de p en cuanto al origen de los biomarcadores	97
Tabla 8. Valor de p para PCR y PADM en la comparación del origen del foco infeccioso.	98
Tabla 9. Curvas ROC de los biomarcadores incluidos en el estudio	100
Tabla 10. Curva ROC de la asociación de marcadores PCT+PSP	101
Tabla 11. Valor de p para los biomarcadores a estudio, lactato y escalas SOFA y APACHE.	102
Tabla 12. Parámetros de la regresión de Cox de los biomarcadores a estudio.	105
Tabla 13. Valor de p para los biomarcadores a estudio, marcadores nutricionales y mortalidad.	107
Tabla 14. Variables estadísticamente significativas en los pacientes que fallecieron por el proceso séptico.	108

Tabla 15. Variables estadísticamente significativas en los pacientes que sobreviven al proceso séptico.	108
Tabla 16. Estancia de los pacientes según el tipo de sepsis	109
Tabla 17. Estancia de los pacientes incluidos en el estudio	109
Tabla 18. Estancia de los pacientes en función del origen de la sepsis.	110

## ABREVIATURAS

- ACCP: American College of Chest Physicians
- APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- ARNm: Ácido ribonucleico mensajero
- AUC: Área bajo la curva
- BPI: Proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad
- CMH-II: Complejo mayor de histocompatibilidad tipo II
- COX: análisis de supervivencia
- DE: Desviación estándar
- FC: Frecuencia cardíaca
- FR: Frecuencia respiratoria
- HDL: Lipoproteína de alta densidad
- IC: intervalo de confianza
- IKK: Inhibidor de la KB quinasa
- IL-1: Interleuquina 1
- IL-10: Interleuquina 10
- IL-6: Interleuquina 6
- IL-8: Interleuquina 8
- INR: Razón internacional normalizada
- IRAK: Receptor de IL-1 asociado a kinasa
- LPB: Lipoproteína de unión a polisacáridos
- LPS: Lipopolisacárido o endotoxina
- Mal: Adaptador de la proteína mieloide de diferenciación 88
- MAP3K: Proteína Activadora de Mitógeno Quinasa Quinasa Quinasa
- MSR: Receptor Scavenger de macrófagos
- MyD88: Proteína mieloide de diferenciación 88
- NOD: Dominio de oligomerización de nucleótidos
- NOD1: Muramil tripéptido
- NOD2: Muramil dipéptido
- PADM: Proadrenomedulina
- PAM: Presión arterial media
- PaO<sub>2</sub>/Fi O<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno / Fracción inspiratoria de oxígeno
- PAS: Presión arterial sistólica
- PCA: Proteína C activada
- PCR: Proteína C reactiva
- PCT: Procalcitonina
- PSP: Presepsina
- Qsofa: quick SOFA
- RR: Riesgo relativo
- SOFA: Sepsis-Related Organ Failure Assessment
- SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémico



- SSC: Surviving Sepsis Campaign
- STREM-1: Surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells
- SUPPAR: Soluble urokinase type plasminogen activator receptor
- TLR-2: Receptor Toll tipo 2
- TNF $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$
- TOLLIP: Proteína Intercalada de Toll
- TRAF6: Receptor del Factor de necrosis tumoral 6
- TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activado
- TIRAP: dominio TIR que contiene proteína adaptada



## INTRODUCCIÓN



## **1. INTRODUCCIÓN**

La sepsis es una de las causas más frecuente de muerte entre los pacientes hospitalizados (Reinhart 2012). En España, la incidencia de sepsis grave es de 104 casos por 100.000 habitantes/año y la de shock séptico es de 31 casos por 100.000 habitantes/año (Piacentin 2012). Es considerada como una enfermedad emergente, a pesar de los enormes avances en técnicas más sensibles para el diagnóstico de la enfermedad.

La tasa de mortalidad de la sepsis grave es del 36% <http://www.semicyuc.org/temas/seemicyuc/comunicados-oficiales/la-sepsis-acaba-con-la-vida-de-una-persona-cada-cuatro-segundos> [ consultada 22 de noviembre 2016 ] lo que supone que presente un porcentaje de mayor mortalidad que el infarto agudo de miocardio y algunas neoplasias malignas como el cáncer de mama.

La sepsis es una emergencia médica, por cada hora de retraso en el tratamiento aumenta la mortalidad. Por tanto, la rapidez en el tratamiento es fundamental, se disponen datos que tras 4 horas del inicio del proceso séptico las probabilidades de supervivencia son inferiores al 50% <http://www.semicyuc.org/temas/seemicyuc/comunicados-oficiales/la-sepsis-acaba-con-la-vida-de-una-persona-cada-cuatro-segundos> [ consultada 22 de noviembre 2016 ]

En España la sepsis afecta a 50.000 personas cada año de las cuales 17.000 fallecen, lo que supone una cifra 13 veces mayor que los fallecidos en accidentes de tráfico para darnos cuenta de la dimensión del problema que nos abarca.

Por ello, en un importante esfuerzo por comprender y tratar adecuadamente la sepsis grave y el shock séptico, en el año 2002 surgió la

*Surviving Sepsis Campaign* (SSC) (Piacentin 2012). Se trata de una iniciativa internacional, que tiene por objetivo disminuir la mortalidad de esta patología mediante la elaboración e implementación de guías de práctica clínica. Una de las aportaciones más relevantes de la SSC ha sido el concepto de “tiempo-dependencia”, cuanto menos tiempo transcurra desde el inicio del cuadro clínico hasta la implementación de las medidas terapéuticas habrá menos disfunciones orgánicas y en consecuencia, menor mortalidad. Por tanto, la aplicación de medidas para resucitación antes de 6 horas (determinación sérica del lactato y biomarcadores, administración temprana de tratamiento antibiótico empírico o la recogida de hemocultivos previa a la administración de antibióticos) aporta mejores resultados que el manejo a las 24 horas y por tanto, mayores posibilidades de supervivencia (Castellanos-Ortega 2010).

Desde el punto de vista del laboratorio, lo más importante es disponer de marcadores biológicos de sepsis que cuenten con las características del marcador ideal (Julián-Jiménez 2014):

- elevada sensibilidad y especificidad para los procesos sépticos
- capaz de diferenciar entre causas de infección y de no infección, de inflamación, disfunción orgánica y shock
- presente al inicio o antes de la aparición de los síntomas clínicos de sepsis
- valor pronóstico
- indicador de la severidad del proceso
- medida rápida, con fiabilidad y bajo coste

Actualmente, el único marcador empleado en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro Hospital es la procalcitonina (PCT) junto a los indicadores predictores de mortalidad como son las escalas APACHE II >30 y SOFA > 12 así como las concentraciones de lactato (Julián-Jiménez 2014)

La procalcitonina es un péptido de 116 aminoácidos, pro hormona de la calcitonina que se sintetiza en las células C del tiroides. La elevación de la PCT tiene lugar a las 2 horas de que se produzca la liberación de endotoxinas de la pared bacteriana, alcanzando un valor máximo a las 6 horas y se mantiene elevada mientras que la infección no es controlada por el sistema inmune o por la terapia antibiótica empleada (Reinhart 2012).

Como marcador de sepsis cuenta con una elevada capacidad diagnóstica que se mantiene en caso de enfermos con insuficiencia renal, cirrosis, oncológicos y neutropénicos, con enfermedades autoinmunes (Samraj 2013), aunque en cuanto a la capacidad pronóstica existen discrepancias (Julián-Jiménez 2014), incluso hay estudios que relatan una insuficiente capacidad pronóstica a corto plazo (Moretti 2013).

Además, la estrategia terapéutica basada en el uso de algoritmos antibióticos según los valores de PCT (por debajo de 0,5 ng/ml ) permite reducir el uso de los mismos sin empeorar la supervivencia, logrando una disminución de las resistencias, los costes y los posibles efectos adversos como las infecciones por *Clostridium difficile* ((Julián-Jiménez 2014). Por tanto, el acortamiento de los días de tratamiento antibiótico permite reducir las resistencias en un 4,5% y las infecciones por *C. difficile* un 3,9% (Kip 2015)

La mortalidad en pacientes en los que se les había aplicado algoritmo antibiótico en función del valor de la PCT fue del 21,5% versus al grupo control con 23,4% (Sridharan 2013). Además , el uso de un algoritmo basado en los valores de PCT supuso un descenso en el tratamiento antibiótico de 1,71 días y en cuanto a la estancia en el hospital de 3,34 días, siendo 1,08 días la reducción de la estancia en UCI, por lo que en la estancia completa supuso 2,26 días menos. Si se traduce a costes supone un ahorro de 3503 € por paciente de los cuales 3132 € corresponden a la reducción de la estancia (2020 € los días menos de UCI y 1112€ los días en planta) ((Kip 2015).

## 1.1. HISTORIA DE LA SEPSIS

La palabra sepsis deriva del griego [σήψις], se puede encontrar las primeras referencias al término en los poemas de Homero, donde significa “me pudro”.

Hasta principios del siglo XIX no se comenzaron a adoptar medidas de prevención para intentar combatir la sepsis, es el caso de Semmelweis (1818 - 1865) que introdujo como práctica novedosa el lavado de manos con una solución de cal clorada antes de atender a pacientes puérperas, lo que supuso un descenso en la mortalidad por fiebre puerperal (Opal 2011).

Louis Pasteur (1822 - 1895) y Robert Koch (1843 - 1910) contribuyeron de forma importante en el conocimiento de la teoría del germen al examinar las propiedades antisépticas de distintas sustancias (Funk 2009, Riedemann 2003). El comienzo en el control de la infección gracias a Joseph Lister (1827 - 1912) por su trabajo pionero en cirugía antiséptica (Majno 1991).

El gran avance en el manejo de la sepsis se produce en el siglo XX debido a la aparición de la quimioterapia antimicrobiana que tiene como principal exponente a la penicilina.

Uno de los efectos claros de la introducción de los antibióticos es el descenso en las tasas de mortalidad de la sepsis. Sin embargo, el aumento en la incidencia de sepsis en los últimos años se debe al incremento en la población de pacientes ancianos, pacientes inmunodeprimidos unido a la aparición de resistencias bacterianas a antibióticos provocando que el número total de fallecidos por sepsis aumente (Martin 2003, Balk 2000).



## 1.2. DEFINICIONES DE SEPSIS

Las primeras definiciones son del año 1992, de la Conferencia de la American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine en las que se consideraba la sepsis como consecuencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

El SRIS es la respuesta orgánica que aparece tras una agresión de suficiente intensidad como para desplazar al organismo desde su estado de equilibrio hasta un nuevo estado de inflamación sistémica.

Los criterios son:

- Tª mayor de 38 °C o menor de 36°C.
- Frecuencia cardiaca (FC) mayor de 90 latidos por minuto (lpm).
- Frecuencia respiratoria (FR) mayor de 20 respiraciones por minuto (rpm).
- Recuento de leucocitos mayor de 12.000/mm<sup>3</sup> o menor de 4.000/mm<sup>3</sup>.

**INFECCIÓN:** es todo proceso patológico causado por la invasión de un tejido o fluido biológico, o de una cavidad del cuerpo normalmente estéril, por parte de un microorganismo patógeno o potencialmente patógeno.



Figura 1. Esquema de la relación entre SIRS e infección.

FC: Frecuencia cardíaca

FR: Frecuencia respiratoria

Si la sepsis se complicaba por la disfunción orgánica recibía el nombre de sepsis grave que podía progresar a shock séptico que se definía como “sepsis inducida por hipotensión persistente a pesar de la resucitación con fluidos”.

En el año 2001 conscientes de las limitaciones que presentaban estas definiciones se propuso una ampliación de los criterios diagnósticos pero seguía sin ser suficiente por lo que los conceptos de sepsis, sepsis grave y shock séptico han permanecido prácticamente inalterados en los últimos 20 años. (Singer 2016)

En la actualización del año 2012 de la guía de la “Campaña para sobrevivir a la sepsis “(Delinger 2013) se definen como conceptos claves:

**SEPSIS:** presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección.

**SEPSIS GRAVE:** sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular.

**HIPOTENSIÓN INDUCIDA POR SEPSIS :** presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg o presión arterial media (PAM) < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión.

**HIPOPERFUSIÓN TISULAR INDUCIDA POR SEPSIS:** hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria.

**SHOCK SÉPTICO:** hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos.

---

**Infección, documentada o sospechosa y los siguientes factores**

---

**Variables generales**

Fiebre ( $> 38,3^{\circ}\text{C}$ )  
 Hipotermia (temperatura base  $< 36^{\circ}\text{C}$ )  
 Frecuencia cardíaca  $> 90$  /min o más de dos DE por encima del valor normal según la edad  
 Taquipnea  
 Estado mental alterado  
 Edema importante o equilibrio positivo de fluidos ( $>20$  ml/Kg ml/Kg durante más de 24 h)  
 Hiperglucemia (glucosa en plasma  $> 140$  mg/dl en ausencia de diabetes)

**Variables inflamatorias**

Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos  $> 120000/\mu\text{L}$ )  
 Leucopenia (recuento de glóbulos blancos  $< 4000/\mu\text{L}$ )  
 Recuento leucocitario normal con más del 10% de formas inmaduras  
 Proteína C reactiva en plasma superior a dos DE por encima del valor normal  
 Procalcitonina en plasma superior a dos DE por encima del valor normal

**Variables hemodinámicas**

Presión arterial sistólica (PAS)  $< 90$  mm Hg, PAM  $< 70$  mm de Hg o una disminución de la PAS  $> 40$  mm de Hg en adultos o inferior a dos DE por debajo de lo normal según la edad)

**Variables de disfunción orgánica**

Hipoxemia arterial ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )  
 Oliguria aguda (diuresis  $< 0.5$  ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)  
 Aumento de creatinina  $> 0.5$  mg/dl  
 Anomalías en la coagulación (INR  $> 1.5$  o TTPA  $> 60$  s)  
 Ausencia de borborigmos  
 Trombocitopenia (recuento de plaquetas  $< 100000/\mu\text{L}$ )  
 Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma  $> 4$  mg/dl)

**Variables de perfusión tisular**

Hiperlactatemia ( $>1$  mmol/L)  
 Reducción en el llenado capilar

---

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de sepsis (Delinger 2013)

DE: Desviación estándar

INR: Razón internacional normalizada

PAM: Presión arterial media

PaO<sub>2</sub>/Fi O<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno / Fracción inspiratoria de oxígeno

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activado

---

**Definición de sepsis grave = hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis**

---

Hipotensión inducida por sepsis

Lactato por encima de los límites normales del laboratorio

Diuresis < 0.5 ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos

Lesión pulmonar aguda con PaO<sub>2</sub>/Fi O<sub>2</sub> < 250 con ausencia de neumonía como foco de infección

Lesión pulmonar aguda con PaO<sub>2</sub>/Fi O<sub>2</sub> < 200 por neumonía como foco de infección

Creatinina > 2 mg/dl

Bilirrubina > 2 mg/dl

Recuento de plaquetas < 100000/μL

Coagulopatía (INR >1.5)

---

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de sepsis grave (Delinger 2013)

INR: Razón internacional normalizada

PaO<sub>2</sub>/Fi O<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno / Fracción inspiratoria de oxígeno

En el año 2015, se proponen nuevas definiciones y términos por parte del 3º Consenso Internacional de Definiciones de Sepsis y Shock séptico (Singer 2016):

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta no regulada a la infección.

Esta nueva definición hace hincapié en la prevalencia de la respuesta no homeostática a la infección, la mortalidad potencial superior a la simple infección y la necesidad de una detección urgente. La insistencia en la disfunción orgánica potencialmente mortal es coherente con el hecho de que

los defectos celulares son la base de las alteraciones fisiológicas y bioquímicas. Bajo esta terminología, hablar de “sepsis grave” es innecesario.

El shock séptico es un subconjunto de las sepsis en el que las alteraciones circulatorias y celulares/metabólicas subyacentes son lo bastante significativas como para aumentar la mortalidad de manera sustancial.

Los pacientes con shock séptico se pueden identificar por hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener la presión arterial media en 65 mm Hg y con un nivel de lactato en suero  $>2$  mmol/L (18 mg/dL) a pesar de la adecuada reanimación con fluidos. Con estos criterios, la mortalidad intrahospitalaria está por encima del 40%.

Por tanto, el shock séptico refleja una enfermedad más grave y con una mayor probabilidad de muerte que la mera sepsis.

El grupo de trabajo recomienda que la nueva definición se designe como Sepsis-3 para diferenciarlas de las anteriores, en 1991 y 2001 como Sepsis-1 y Sepsis-2.

---

#### Nuevas definiciones según 3<sup>o</sup> Consenso Internacional (Sepsis-3)

---

**Sepsis:** disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia.

Para identificar la disfunción orgánica : variación en 2 o más puntos en la escala SOFA  
Nueva escala qSOFA (quick SOFA): alteración del nivel de conciencia (escala Glasgow  $\leq 13$ ), tensión arterial sistólica  $\leq 100$  mm Hg y frecuencia respiratoria  $\geq 22$  rpm.

**Desaparece el concepto de sepsis grave**

**Shock séptico:** sepsis con necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media de  $\geq 65$  mm Hg y un lactato sérico  $\geq 2$  mmol en ausencia de hipovolemia.

---

Tabla 3. Nuevas definiciones según 3<sup>o</sup> Consenso Internacional (Sepsis-3)

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS

Se debe tener en cuenta una serie de factores que inciden en el desarrollo de la sepsis hacia una presentación clínica con disfunción orgánica cuando se valora la incidencia en un grupo poblacional determinado, entre los que podemos destacar la **edad**. Se aprecia una mayor incidencia entre los niños menores de 1 año y las personas mayores de 65 años. En cuanto al **sexo**, la incidencia es mayor entre los varones (Martin 2012, Moss 2005, Dimopoulos 2013).

Otro factor es la **comorbilidad**. En un estudio que relaciona las comorbilidades con la sepsis en los casos de enfermedad pulmonar, enfermedad vascular periférica, enfermedad renal crónica, infarto de miocardio, diabetes, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, hipertensión, fibrilación auricular y dislipemia, se obtiene como conclusión que el riesgo de sepsis aumenta de forma proporcional al número de comorbilidades que presente el paciente (Wang 2010).

El análisis de la **mortalidad** muestra como cada año la sepsis causa más muerte que el cáncer de próstata, el cáncer de mama y el SIDA juntos (Hall 2013).

La tasa de mortalidad de la sepsis grave es del 36% <http://www.semicyuc.org/temas/semicyuc/comunicados-oficiales/la-sepsis-acaba-con-la-vida-de-una-persona-cada-cuatro-segundos> [ consultada 22 de noviembre 2016 ] lo que supone que presente un porcentaje de mayor mortalidad que el infarto agudo de miocardio y algunas neoplasias malignas como el cáncer de mama.

La tasa de mortalidad aumenta en función del estadio de sepsis siendo 16% en la sepsis, 20% en sepsis grave y hasta 46% en el shock séptico. La

mortalidad también está relacionada con el número de órganos disfuncionantes (Padkin 2003, Angus 2001).

En Europa, el estudio SOAP (Vincent 2006) refleja una mortalidad global de la sepsis en las UCIs participantes del 18.5% con una mortalidad hospitalaria del 24.1%. El país con mayor mortalidad en UCI es Portugal con el 35% mientras que la cifra más baja corresponde a Suiza (8%). La relación entre la mortalidad en las UCIs y la frecuencia de sepsis en los 13 países europeos que formaban parte del estudio se muestra en la siguiente figura.

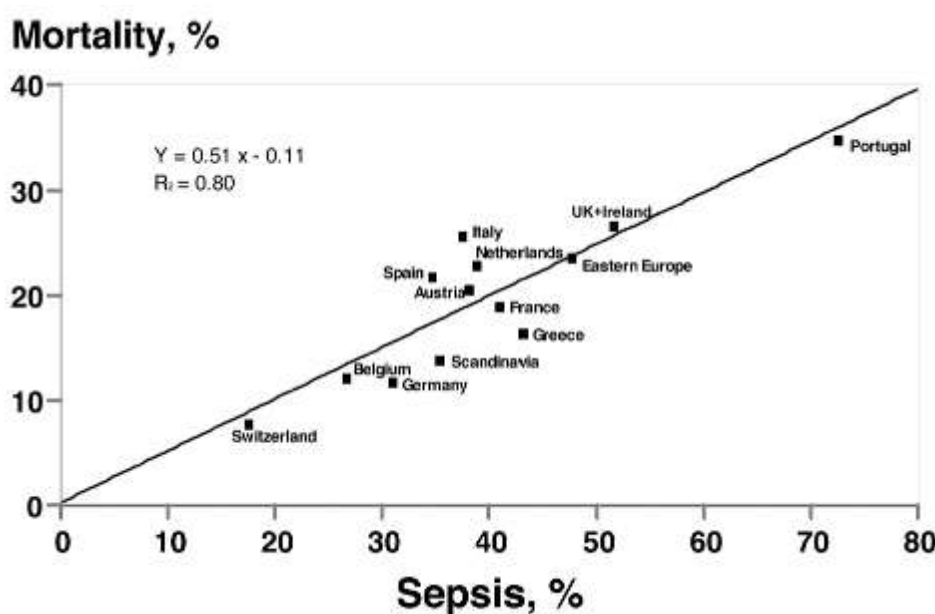


Figura 2. Tomada del artículo de Vincent 2006, se muestra la relación entre la mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos de los países participantes en el estudio SOAP.

Los datos de nuestro país en este estudio son los obtenidos de los 13 centros participantes con 202 pacientes:

mortalidad en UCI : 30 %

mortalidad hospitalaria : 38 %

Otro aspecto a considerar es el **coste económico** que conlleva a nivel del sistema sanitario la sepsis. Con un alto consumo de recursos sanitarios, principalmente en las Unidades de Cuidados Intensivos que son los servicios con el mayor consumo de recursos en un hospital (Halpern 2010).

Los costes aumentan de forma paralela a la gravedad de la sepsis, el tratamiento requerido, las intervenciones diagnósticas y el tiempo de estancia hospitalaria (Brun-Buisson 2003)

En países europeos, la media de coste por día de UCI en los casos de sepsis es de 1.200 euros y 29.000 euros en total por episodio (Burchardi 2004).

En España, el coste anual de los cuidados para la sepsis grave es de 500 millones de euros (Suarez 2011).

En un estudio realizado en la Comunidad de Madrid (Iñigo 2006), se constata que se gastan en torno a 70 millones de euros anuales en la atención a la sepsis grave, de los que 26 millones se destinan a pacientes que finalmente fallecen. Si tenemos en cuenta los datos de costes individuales, cada episodio de sepsis supone un gasto de 9.494 euros en los pacientes que sobreviven frente a 11.199 euros de los que fallecen.

Se debe tener en cuenta que las cifras de costes de sepsis incluyen solamente valores de costes directos, que representan un 20-30% del coste total de la enfermedad. Los costes indirectos representan un gasto de casi 70% que corresponde a la pérdida de productividad motivada por la elevada mortalidad (Burchard 2004).



## 1.4. ETIOLOGÍA DE LA SEPSIS

La infección bacteriana es la causa más frecuente de sepsis (Vincent 2006, Martin 2012) aunque en un alto porcentaje de casos no se produce aislamiento microbiológico que se debe al uso previo de antimicrobianos y/o a la dificultad de tomar muestras de forma adecuada (Vincent 2006).

Los estreptococos eran los principales responsables antes del uso de los antibióticos, en los años 70-80 predominaban los bacilos Gram negativos mientras que en la actualidad las bacterias Gram positivas igualan o superan a las negativas (Martin 2003, Vincent 2006). Este cambio puede estar motivado por el aumento en el uso de dispositivos intravasculares, realización de procedimientos invasivos, tratamientos inmunosupresores o la profilaxis antibiótica.

Además, no se debe olvidar que las infecciones por hongos, virus y parásitos también pueden tener como consecuencia un proceso séptico.

## 1.5. ORIGEN DE LA SEPSIS

El origen de la sepsis suele estar claro clínicamente en la gran mayoría de los pacientes. Por tanto, si presenta un origen documentado microbiológicamente se conoce como **bacteriemia secundaria** pero si clínica o microbiológicamente se carece de él se trata de una **bacteriemia primaria**.

Los focos infecciosos más frecuentes son respiratorio, abdominal, urinario, piel y tejidos blandos, endovascular y sistema nervioso central.

Los episodios de bacteriemia pueden tener un curso indolente o evolucionar con graves complicaciones en el riñón, pulmón, hígado, bazo o el endocardio.

Algunas fuentes de infección causan sepsis más frecuentemente que otras, es el caso de foco respiratorio tal y como aparece en un estudio a nivel internacional para conocer la prevalencia en las UCIs señala que el 64% de los pacientes presentan infección respiratoria (Vincent 2009)

## 1.6. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

Las manifestaciones de la sepsis son el resultado de una excesiva respuesta del huésped a agentes infecciosos, no suficientemente controlada por inhibidores naturales. Aunque los mecanismos de defensa naturales son beneficiosos y dirigidos a neutralizar microorganismos invasores, eliminar desechos celulares y reparar tejidos, su actividad excesiva puede ser perjudicial.

En la sepsis hay dos mecanismos básicos responsables, **la inflamación y la coagulación** (King 2013).

El órgano diana en la sepsis es la microcirculación, se produce trombosis capilar, inflamación endotelial y aumento de la permeabilidad vascular, dando lugar a la disfunción capilar o insuficiencia microvascular.

Tras la agresión por un agente infeccioso o por uno de sus productos se desencadena la activación de los sistemas celulares que participan en la respuesta inmune: monocitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliales, plaquetas y linfocitos B y T. Se activan también sistemas de cascadas de proteínas plasmáticas, como el sistema del complemento, las vías de la

coagulación, el sistema fibrinolítico y la vía del óxido nítrico con la producción de radicales libres.

Toda esta reacción inmunitaria tiene como tejido diana el endotelio vascular y debido a su ubicuidad en el organismo, la disrupción celular que se produce en él puede llevar al fracaso de diferentes órganos.

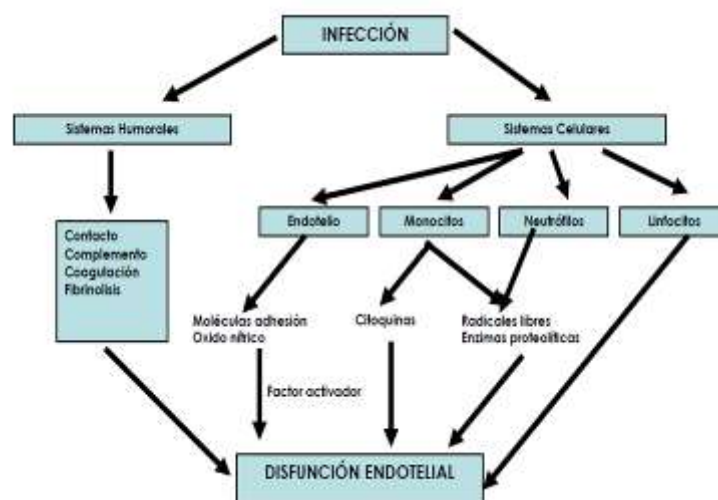


Figura 3. Mecanismo de acción del proceso inflamatorio (Fernández Sánchez 2010)

Durante la sepsis, las células endoteliales pierden trombomodulina y heparán sulfato (actúa como cofactor para la trombina III), se incrementa la síntesis de factor tisular que impide la activación de proteína C, que al igual que su cofactor, la proteína S, inactiva los cofactores para la respuesta procoagulante, principalmente factor Va y VIIIa, lo que modifica el equilibrio existiendo predominio procoagulante, que provoca trombosis microvascular en diversos órganos, hipoperfusión celular y disfunción orgánica múltiple.

La plaquetopenia es una de las manifestaciones más precoces en la sepsis y se debe fundamentalmente a la destrucción de las plaquetas en el espacio microvascular y a su secuestro en diversos órganos, como el hígado, el pulmón y el intestino.

El mecanismo de inicio de la sepsis varía en función de la naturaleza del microorganismo responsable de desencadenarla:

- En el caso de **Gramnegativos**:

El lipopolisacárido conocido como endotoxina (LPS) es vertido a la circulación donde se enfrenta a una primera línea de sustancias naturales que intentan bloquear la infección: anticuerpos, albúmina, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y proteína con permeabilidad bactericida aumentada (BPI) expresada por polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y eosinófilos.

La LPS que continúa circulante se une a la proteína de unión al lipopolisacárido (LBP) producida por el hígado. Este complejo va a unirse a los receptores de la pared celular CD14 iniciándose la secuencia de la señal intracelular a través del complejo TLR4 y la proteína MD-2.

En las células en las que no existen receptores CD14 (células endoteliales, células dendríticas, fibroblastos, células del músculo liso) esta cascada se inicia uniéndose el complejo LPS-LBP a CD14 soluble circulante en el plasma.

Existen otros receptores de la pared celular que reconocen al LPS como el receptor de macrófagos scavenger (MSR), canales de K<sup>+</sup> y los receptores CD11/CD18.

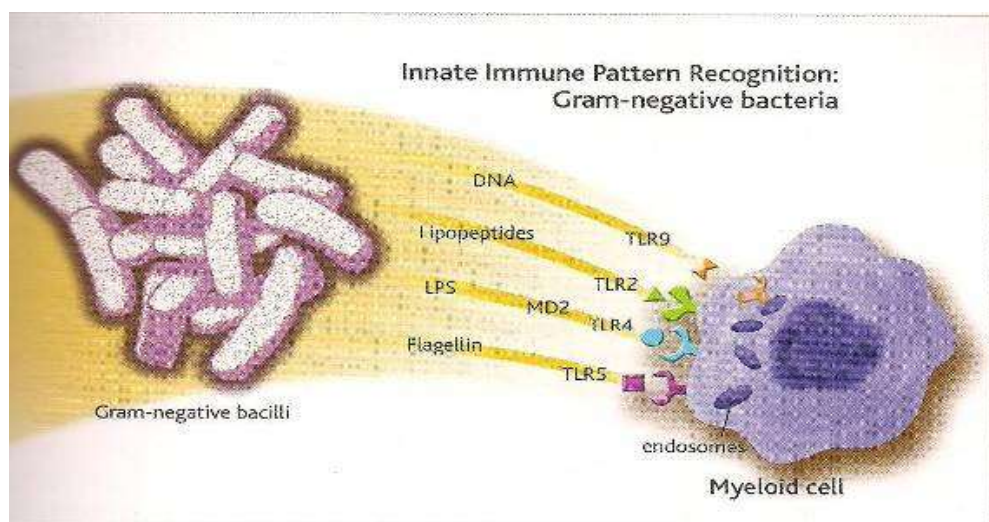


Figura 4. Mecanismo de acción de la infección en bacterias Gram negativas (Opal 2009)

La señal intracelular se inicia con la unión del dominio TLR llamado TIR (Toll/IL-1 receptor homology domain) a una quinasas asociada a IRAK (receptor de IL-1 asociado a quinasas). Este proceso requiere dos proteínas de adaptación, las llamadas MyD88 (proteína de diferenciación mieloide 88) y TIRAP (dominio TIR con la proteína adaptadora) llamada también Mal (proteína adaptadora de la MyD88), pudiéndose inhibir por una tercera proteína llamada TOLLIP (proteína intercalada de Toll).

Se produce un proceso de fosforilación y se asocia a otra proteína TRAF6 (receptor del factor de necrosis tumoral 6) que activa a otra quinasas, la MAP3K (proteína activadora de mitógenos quinasas quinasas quinasas) para actuar sobre el complejo IKK (inhibidor de la quinasas KB) que precisa la proteólisis a través del sistema ubiquitina del inhibidor IKB para que se liberen los dímeros del NF-KB en el núcleo donde se hacen activos, translocan al núcleo y permiten la translación, transcripción y producción de un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) que induzca la producción de citoquinas y otras moléculas efectoras.

La respuesta al LPS puede ser por otra vía distinta, mediante los receptores intracelulares NOD (dominio de oligomerización de nucleótidos) que también presenta dominios ricos en leucina por los que interactúa con su ligando, el muramil dipéptido (NOD2) o el muramil tripéptido (NOD1) que es la unidad menos de peptidoglicano común a grampositivos y a gramnegativos.

- En el caso de los **Grampositivos**:

Puede desencadenarse por la producción de exotoxinas que actúan como superantígenos, moléculas que se unen a las células presentadoras de antígeno que participan en la complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC-II) así como a las cadenas V $\beta$  de los receptores de células T desencadenando una producción masiva de citoquinas proinflamatorias.

El segundo mecanismo sería gracias a componentes de la membrana celular que actúan como desencadenantes (ácido lipoteicoico, lipoproteínas), interactúan en la membrana celular con el receptor tipo Toll 2 (TLR2) y son menos activos que la LPS.

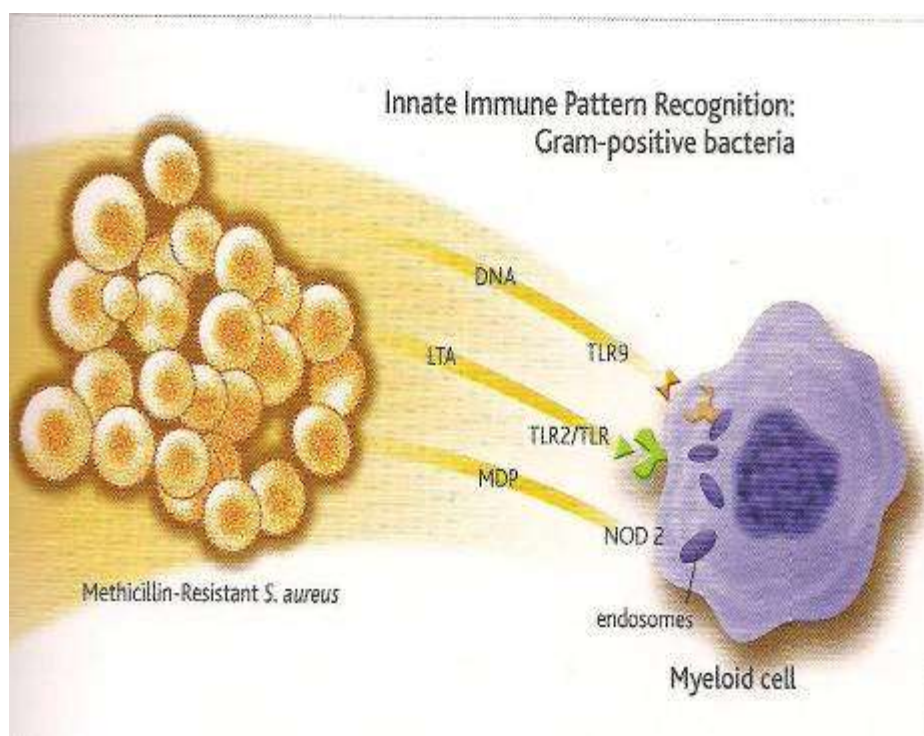


Figura 5. Mecanismo de acción de la infección en bacterias Gram positivas.  
(Opal 2009)

## 1.7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA SEPSIS

La sepsis se acompaña de una respuesta inflamatoria sistémica. La alteración de la temperatura corporal (fiebre o hipotermia), taquipnea o hipercapnia y leucocitosis o leucopenia son los signos de mayor frecuencia. Son alteraciones sistémicas que aparecen en otros cuadros críticos como la pancreatitis, postoperatorios o politraumatismo.

En la historia natural de la sepsis, los pacientes pueden progresar a estadios de mayor gravedad, evolucionando a disfunción orgánica (sepsis grave), shock séptico y/o fallo multiorgánico que va acompañada de alteraciones graves a nivel de los diferentes biomarcadores analíticos como la acidosis láctica, trombopenia, coagulación intravascular diseminada y a nivel clínico con manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) con alteraciones de la conciencia que conlleva errores diagnósticos iniciales en cualquier ámbito o escenario de la asistencia sanitaria, tanto en el extrahospitalario, urgencias como en hospitalización.

Además, implica un estado nutricional deficiente que compromete la recuperación por lo que se dispone de distintos indicadores nutricionales para la valoración. Entre ellos, parámetros bioquímicos como las proteínas viscerales (albúmina y prealbúmina) proporcionan una medida indirecta de la masa proteica corporal, la creatinina permite estimar la masa muscular y el colesterol que informa del perfil lipídico.



## 1.8. DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA SEPSIS

La sospecha del cuadro de sepsis se realiza primero por la presencia de las alteraciones sistémicas a nivel clínico (SIRS). Una buena historia clínica orienta sobre el foco u órgano afectado inicialmente. La sospecha de sepsis (SIRS de causa infecciosa) podrá confirmarse en la mayoría de los casos por las pruebas de imagen y de laboratorio (De la Torre 2010)

La valoración del grado de disfunción orgánica o severidad del cuadro séptico se realizará por los síntomas clínicos como es la alteración de la conciencia, la respiración agitada, el descenso de la tensión arterial sistémica en cifras  $>40\text{mmHg}$  respecto la TAS habitual o  $>90\text{mm Hg}$  si el paciente es normotenso, el descenso el volumen de orina en las últimas 2 a 6 horas o el retraso en el relleno capilar subungueal.

Los parámetros analíticos permiten confirmar el grado de severidad de la sepsis y la forma de respuesta a la diferentes intervenciones terapéuticas como son los niveles de lactato, el nivel de saturación venosa de  $\text{O}_2$  ( $\text{SvO}_2$ ) a nivel central, la leucocitosis o leucopenia, el grado de desviación a la izquierda, el aumento del INR, de bilirrubina total, de creatinina, de Proteína C Reactiva (PCR), de Procalcitonina (PCT) o el descenso del cociente respiratorio ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ ),

El diagnóstico de la sepsis en ocasiones es tardío ya que los signos y síntomas que presenta el paciente no son específicos, por lo que se deben utilizar estrategias como la protocolización de la sospecha de infección, de la valoración precoz del grado de gravedad y de la confirmación de la misma, a través de los diferentes soportes diagnósticos de imagen y de laboratorio.



Son los indicadores de calidad de este proceso asistencial integrado de sepsis grave lo que indica el avance o el retroceso del mismo a nivel de disminuir la mortalidad y las secuelas que conlleva la estancia prolongada con la inmovilización de los pacientes (De la Torre 2010)

El **diagnóstico microbiológico** de una infección en pacientes ingresados en la UCI en ocasiones no se conoce, porque son pacientes que generalmente han recibido tratamiento antibiótico en algún momento del ingreso en el hospital.

La muestra de hemocultivo para ser rentable debe ser extraída antes de comenzar el tratamiento antibiótico. Es deseable, disponer de muestras para cultivo procedentes de otras localizaciones en función del foco infeccioso sospechado.

Aunque la obtención de muestras microbiológicas es fundamental para poder identificar el agente causal de la infección y permitir ajustar la terapia antimicrobiana, no se debe retrasar la administración apropiada y de forma temprana de antimicrobianos (Morrell 2009).

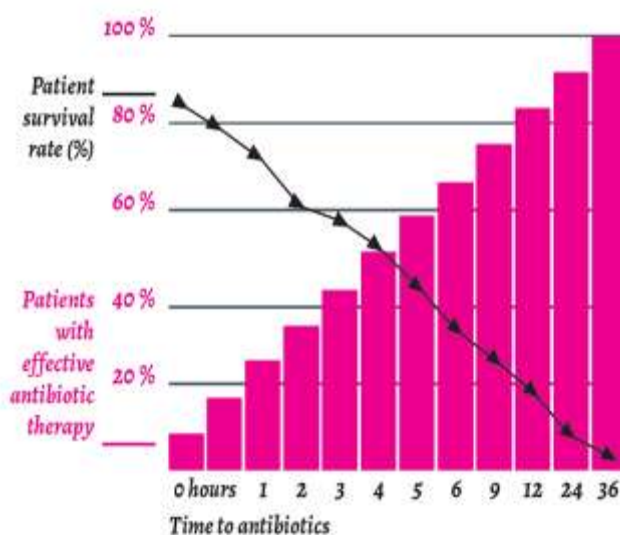


Figura 6. Tomada de ([http://www.sati.org.ar/files/sepsis/poster1\\_final.pdf](http://www.sati.org.ar/files/sepsis/poster1_final.pdf) consultada 22 noviembre 2016), es destacable como es inversamente

proporcional el porcentaje de pacientes que sobreviven en función del tiempo que se tarda en comenzar la terapia antibiótica.

Los estudios demuestran que un paciente con sepsis sobrevive a la dolencia en un 80% de los casos si se le aplica el tratamiento durante la primera hora. A partir de la cuarta hora, la estadística dice que su probabilidad de curación es menor al 50%, y a partir de las doce horas la esperanza de supervivencia se limita a un 15-20% de probabilidad (<http://www.semicyuc.org/temas/semicyuc/comunicados-oficiales/la-sepsis-acaba-con-la-vida-de-una-persona-cada-cuatro-segundos> [consultada 22 noviembre 2016]).

El diagnóstico definitivo de sepsis sigue siendo la positividad en el **hemocultivo**.

Es la prueba analítica en la que la sangre extraída del paciente se introduce en frascos que contienen medio de cultivo para determinar si los microorganismos causantes de las infecciones (bacterias u hongos) han invadido la sangre del paciente (Vidal 2011)

El proceso completo incluye:

- Obtención correcta de la muestra
- Detección, aislamiento e identificación de los microorganismos responsables de las infecciones sanguíneas.
- Comunicación de los resultados de sensibilidad a antibióticos.

El hemocultivo se debe extraer antes de la administración de la terapia antibiótica sistémica. En adultos, lo aconsejable es obtener una muestra de 10 ml por venopunción para cada par de frascos de hemocultivo (aerobio y anaerobio), realizándose una segunda toma de muestra a los 15-30 minutos de un lugar anatómicamente diferente. Si se usa un equipo para extracción de

sangre con palomilla, se rellenará primero el frasco aerobio para evitar que pase aire del dispositivo al frasco anaerobio. Si se utiliza una aguja y una jeringuilla, rellenar el frasco anaerobio primero para evitar la entrada de aire (Loza 2010).

El hemocultivo se mantendrá en los sistemas de monitorización continua en el que se detecta la capacidad de producción de CO<sub>2</sub> por los microorganismos hasta que presente positividad o como máximo 5 días y será desechado.

El **diagnóstico bioquímico** se realiza mediante la determinación de biomarcadores y otras pruebas de laboratorio que se desarrollarán en posteriores apartados.

El **diagnóstico por técnicas de imagen** es una herramienta útil en la búsqueda de posibles focos originarios del proceso infeccioso, siendo la radiografía de tórax y abdomen las más utilizadas.

En el caso de que el foco no pueda ser localizado por las técnicas de imagen convencionales, se requiere técnicas de mayor resolución como puede ser la ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

Además, se dispone de dos escalas generales no específicas que nos orientan sobre el grado de severidad del cuadro clínico, como es el **SOFA** (*Sepsis-Related Organ Failure Assessment*) y **APACHE-II** (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*). Estas escalas emplean variables fisiológicas y parámetros de laboratorio que disponen de eficacia demostrada como predictores de la mortalidad si se calculan en el momento del ingreso,

presentando poder pronóstico y, durante la evolución en la UCI orientan hacia la recuperación o no supervivencia del paciente (De la Torre 2010)

El sistema de clasificación pronóstica APACHE II es la continuación y modificación de un sistema inicial, el APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) aunque basado en las mismas premisas.

Los enfermos se clasifican mediante el registro de una serie de 12 parámetros fisiológicos, evaluando los peores valores registrados del enfermo durante las primeras 24 horas tras su ingreso en UCI.

Variables fisiológicas	Puntuación								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (°C)	≥41	39,0- 40,9		38,5- 38,9	36,0- 38,4	34,0- 35,9	32,0- 33,9	30,0- 31,9	≤29,9
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130- 159	110- 129		70- 109		50- 69		≤49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥180	140- 179	110- 139		70- 109		55- 69	40- 54	≤39
Frecuencia respiratoria (No ventilado o ventilado)	≥50	35- 49		24- 34	12- 24	10- 11	6-9		≤5
Oxigenación: elegir a o b									
a. Si $FiO_2 \geq 0,5$ anotar	≥500	350- 200-			<200				

PA-a O <sub>2</sub>		499	349						
b. Si FiO <sub>2</sub> <0,5 anotar Pa O <sub>2</sub>					>70	61- 70		55- 60	≤55
pH Arterial	≥7,7	7,60- 7,69		7,50- 7,59	7,33- 7,49		7,25- 7,33	7,15- 7,24	≤7,15
Sodio sérico (mmol/L)	≥180	160- 179	155- 159	150- 154	130- 149		120- 129	111- 119	≤110
Potasio sérico (mmol/L)	≥7,0	6-6,9		5,5- 5,9	3,5- 5,4	3,0- 3,4	2,5- 2,9		≤2,5
Creatinina sérica (mg/100 mL) (Doble puntuación en caso de fallo renal agudo)	≥3,5	2,3- 3,4	1,5- 1,9		0,6- 1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	≥60,0		50,0- 59,9	46,0- 49,9	30,0- 45,9		20,0- 29,9		<20,0
Leucocitos x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≥40		20,0- 39,9	15,0- 19,9	3,0- 14,9		1-2,9		<1
Escala Glasgow Puntuación=15- Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables									

B. Puntuación por edad ( $\leq 44=0$ puntos, 45-54=2 puntos; 55-64=3 puntos; 65-74=5 puntos; $>75=6$ puntos)
C. Puntuación por enfermedad crónica. (Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía selectiva)
Puntuación APACHE II (Suma A+B+C)

Tabla 4. Escala APACHE –II (tomada de González Moral 2013)

La escala SOFA es un sistema de evaluación de la aparición y evolución del fallo multiorgánico en enfermos de UCI.

Se emplean valoraciones de la situación de seis órganos o sistemas, y de algunos esquemas de tratamiento. Cada uno de los órganos es puntuado de 0 a 4. La puntuación es la suma de todas las evaluaciones aisladas de los órganos.

Una puntuación diferente de cero y menor de 3 se evalúa como disfunción orgánica, mientras que puntuaciones superiores indican fallo orgánico. Un incremento de la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas tras el ingreso, predice una mortalidad superior al 49%, fuere cual fuere la puntuación inicial. En SOFA mayores de 15 puntos, la mortalidad esperada es mayor del 90%. (<http://www.samiuc.es/index.php/calculadores-medicos/calculadores-de-evaluadores-pronosticos/sofa-score.html>) [consultada 10 noviembre 2016]

Puntuación	1	2	3	4
Función respiratoria				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> en mmHg	< 400	< 300	< 200+SR	< 100+SR
Función hematológica				
Plaquetas x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	< 150	< 100	< 50	< 20
Función hepática				
Bilirrubina (mg/dL)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Función cardiovascular				
	PAM < 70 mm Hg	DP ≤ 5 ó DBT (cualquier Dosis)	DP > 5 ó N/E ≤ 0,1	DP > 15 ó N/E ≥ 0,1
Evaluación neurológica				
Escala Glasgow	13-14	10-12	6-9	< 6
Función renal				
Creatinina sérica (mg/dL)	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0

Tabla 5. Escala SOFA (tomada de González Moral 2013)

## 1.9 DIAGNÓSTICO MEDIANTE BIOMARCADORES

Desde el punto de vista del laboratorio, la aportación al proceso séptico lo más importante es disponer de **MARCADORES BIOLÓGICOS**.

Decenas de moléculas bioactivas circulantes o asociadas a las células han sido propuestas como marcadores útiles de presencia, severidad o curso clínico de la sepsis basándose en su prevalencia en pacientes con este síndrome clínico o en su asociación con un pronóstico clínico adverso.

Un **marcador biológico** suele ser una proteína que está relacionada con un determinado proceso biológico. Se puede definir como: ***“una característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como indicador de un proceso biológico normal, de un proceso patogénico, o de la respuesta del organismo a un tratamiento farmacológico”***.

Ya se comentaba al inicio de la introducción que el marcador de sepsis ideal (Julián-Jiménez 2014) debería ser con elevada sensibilidad y especificidad, diferenciando causas de infección y de no infección, de inflamación, de disfunción orgánica y de shock, con presencia al inicio o antes de la aparición de los síntomas clínicos de sepsis, valor pronóstico, indicador de la severidad del proceso y medida rápida, fiable y de bajo coste.

Si se tiene en cuenta la cinética de los marcadores, tal y como se representa en la figura 4.



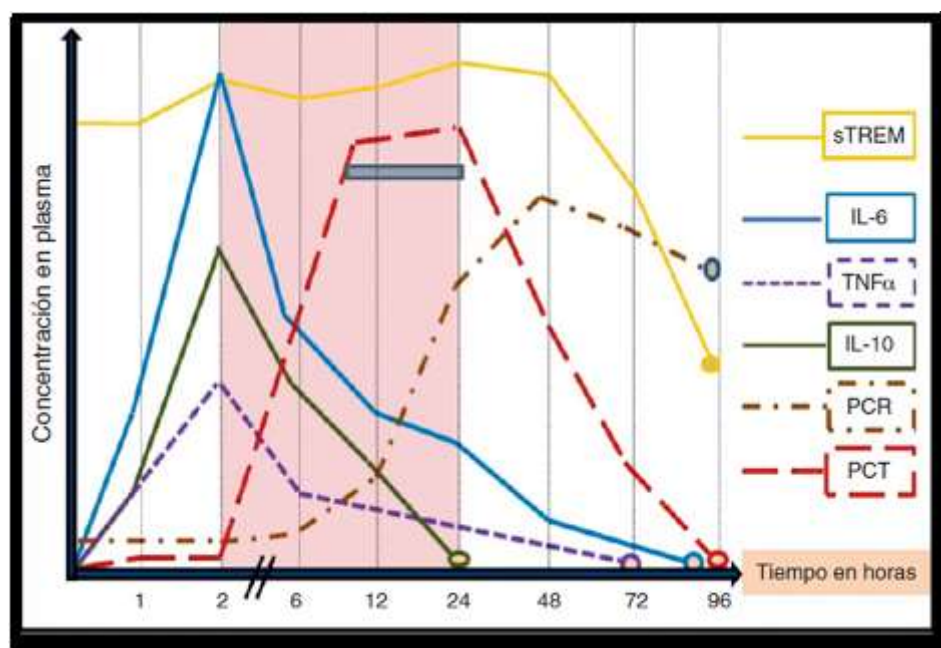


Figura 7. Cinética de distintos biomarcadores. (Sakr 2009)

La **PCR** tiene una cinética más lenta que la PCT, por lo que es menos útil en el diagnóstico inicial agudo. La **PCT** comienza a elevarse a las 2-3 horas tras la agresión bacteriana mientras que la PCR lo hace a las 12 horas justo cuando la PCT está en su nivel máximo. El hígado continúa sintetizando PCR durante varios días incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido pudiéndose encontrar niveles elevados mientras que la infección está remitiendo.

Las **citoquinas (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10)** se secretan rápidamente alcanzando su nivel máximo a las 2-3 horas, pero su corta vida media y escasa estabilidad hacen difícil su uso en la práctica clínica.

El **sTREM1** (surface and soluble triggering receptor expressed on myeloids cells) presenta un patrón variable a partir de la segunda o tercera hora pero puede mantenerse elevado durante varios días, lo que condiciona su uso como diagnóstico precoz.

La cinética del **lactato** depende de la existencia de hipoperfusión e hipoxia, por lo que la aparición de niveles elevados indica la existencia de disfunción orgánica y aunque no es útil como diagnóstico precoz, supone un apoyo diagnóstico importante del grado de severidad precediendo a la presencia de hipotensión arterial. Se ha relacionado cifras superiores a 3 con una mayor mortalidad.

Algunos marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), y el recuento de leucocitos han sido utilizados como marcadores de infección durante muchos años. Los marcadores más utilizados hasta este momento son la PCR y la procalcitonina (PCT), pero sus valores deben interpretarse siempre dentro del contexto clínico del paciente, y son una herramienta complementaria al diagnóstico clínico (Magrini 2014)

En una revisión sobre biomarcadores de sepsis publicada en 2010 (Pierrakos 2010), se estudiaron más de 170 diferentes pero ninguno de ellos presentaba suficiente especificidad ni sensibilidad para ser usado de forma aislada en la práctica clínica diaria y se aconsejaba el uso combinado. Actualmente, el binomio más empleado en los laboratorios de Urgencias de los Hospitales es la proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT).

A continuación, una recopilación de las principales características de cada biomarcador:

## 1) PROTEINA C REACTIVA

Proteína de fase aguda sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de daño tisular.

Su síntesis es inducida por mediadores de la respuesta inflamatoria como la interleukina 1 (IL-1), la interleukina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ). Por tanto, la síntesis y secreción de PCR refleja la

producción de citoquinas proinflamatorias. Su mecanismo de acción se basa en la activación del sistema del complemento después de su unión a la fosforilcolina de la membrana de las bacterias. La PCR evita la unión de granulocitos a las células endoteliales y la síntesis de superóxidos, y estimula la producción de antagonistas del receptor de la IL-1.

La secreción de PCR comienza a las 4-6 horas de producirse el estímulo, y tarda entre 36 y 50 horas en alcanzar su mayor concentración circulante; tiene por tanto una cinética lenta. Su tiempo de vida media es de 19 horas y su valor predictivo mejora con el tiempo, siendo máximo entre las 24 y las 48 horas. Su mayor utilidad está relacionada con mediciones seriadas (con el fin de monitorizar la respuesta terapéutica del paciente) y no en mediciones aisladas.

Se encuentran valores elevados en muchos procesos no infecciosos tales como enfermedades autoinmunes, trastornos reumáticos (como la artritis reumatoide), en el síndrome coronario agudo, en traumatismos, en quemaduras, en tumores malignos y después de una intervención quirúrgica.

Los valores de PCR circulante también se incrementan en infecciones leves, por lo que no puede correlacionarse su valor con la severidad de la infección;

La PCR tiene, por tanto, valor limitado en el diagnóstico de la sepsis. Es un buen marcador de inflamación, pero no de pronóstico.

## **2) PROCALCITONINA**

Péptido de 116 aminoácidos, prohormona de la calcitonina. Se sintetiza en las células C del tiroides y codificada por el gen Calc-1, localizado en el cromosoma 11.

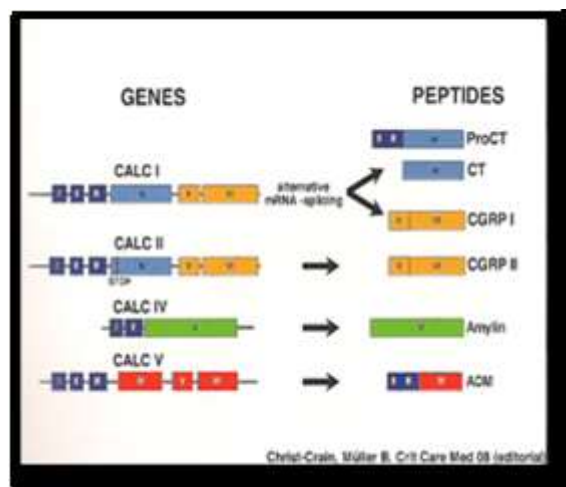


Figura 8. Genes de la familia de la calcitonina (Meisner 2011)

Tiene un origen extratiroideo en los macrófagos y monocitos del hígado, leucocitos y células neurocrinas de pulmón e intestino cuando existe una infección.

Este péptido sufre sucesivos escisiones en las células neuroendocrinas del tiroides, pulmón y páncreas hasta formar distintas moléculas, como calcitonina (32aa), katalcalcina (21aa) y un fragmento N-terminal denominado aminoprocacitonina (57aa). La liberación de PCT puede ser inducida por toxinas del microorganismo o indirectamente por citoquinas proinflamatorias.

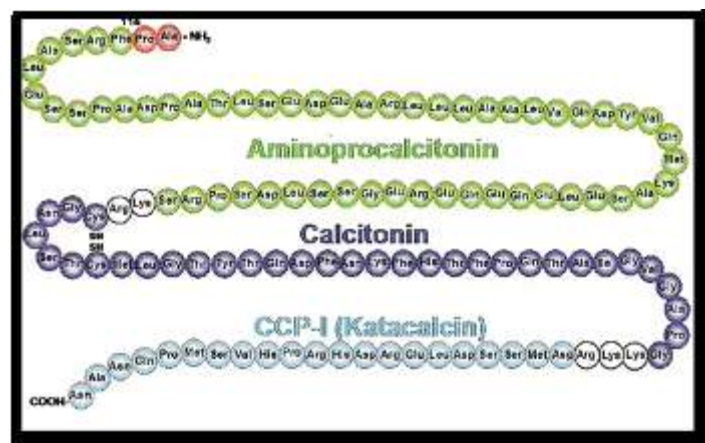


Figura 9. Estructura de la PCT (Meisner 2011)

La función de la PCT durante la sepsis es intervenir en el mecanismo regulador de la síntesis de óxido nítrico, responsable de la hipotensión.

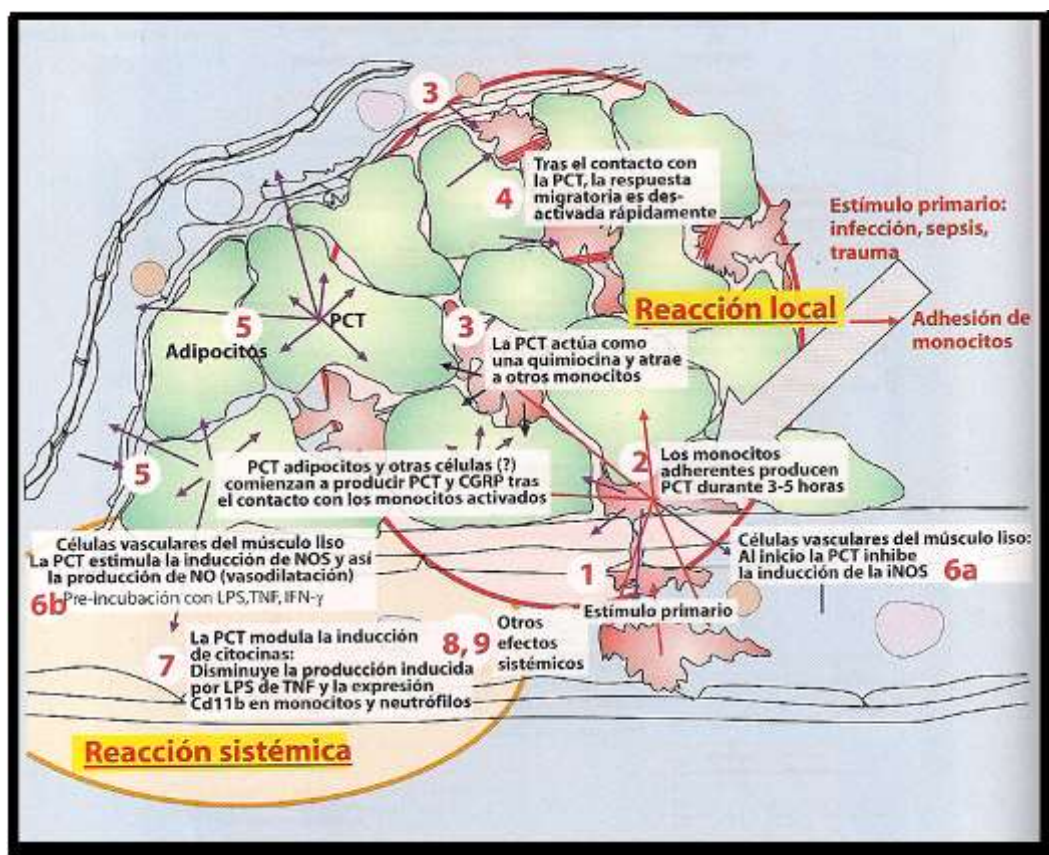


Figura 10. Mecanismo de acción de la PCT (Meisner 2011)

La elevación de la PCT tiene lugar a las 2 horas de que se produzca la liberación de endotoxinas de la pared bacteriana, alcanzando un valor máximo a las 6 horas.

La PCT se eleva también en los primeros días de evolución de un traumatismo grave, en las quemaduras graves, en enfermedades autoinmunes, en la insuficiencia renal, intervenciones quirúrgicas observándose valores elevados de PCT circulante en ausencia de infección.

Es la molécula que mayor sensibilidad y especificidad ha demostrado en la sepsis, no aumenta en las infecciones localizadas o en las generalizadas que no sean bacterianas, su respuesta es inmediata y su vida media de aproximadamente 24 horas.

Los niveles de PCT permiten una adecuada monitorización del tratamiento antibiótico, ya que muestran un incremento temprano en infección y descienden rápidamente cuando la infección responde al tratamiento (Julián-Jiménez 2013).

En individuos sanos los niveles circulantes de PCT son muy bajos, usualmente por debajo de los 0.1 ng/mL. Valores de PCT < 0,5 ng/mL son característicos de infecciones virales y procesos inflamatorios crónicos no infecciosos. Entre 0,5 y 2 ng/mL de criterio de sepsis y por encima de 10 ng/mL correspondería a sepsis grave y shock séptico

Además de las infecciones, algunos cuadros clínicos como shock hemorrágico, politraumatismo, quemaduras graves, cirugía mayor, enfermedades autoinmunes.... pueden inducir un incremento de PCT aunque las concentraciones no suelen ser tan altas como en los casos de sepsis grave y shock séptico.

Por tanto, las indicaciones para su medición son:

- diagnóstico diferencial del SIRS de origen infeccioso y no infeccioso
- gravedad de la sepsis e inflamación sistémica
- monitorización de la infección y respuesta terapéutica
- evaluación de la indicación de la terapia antibiótica
- marcador en el diagnóstico diferencial de procesos infecciosos

La PCT parece ser uno de los mejores indicadores de sepsis. Se ha propugnado su uso clínico como una prueba diagnóstica de la sepsis de causa bacteriana que ayuda a un pronto reconocimiento de la infección y consiguiente tratamiento precoz.

### **3) PROADRENOMEDULINA**

La proadrenomedulina, también denominada como la región media de la adrenomedulina (PADM), es la pro-proteína precursora de la adrenomedulina, responsable de la hipotensión asociada a la sepsis severa. Los niveles de ADM hallados en plasma se correlacionan con la gravedad y con el desenlace final del shock séptico (Chen 2013).

La adrenomedulina (ADM) es un péptido de 52 aminoácidos de la familia de los genes de la calcitonina que se expresa en presencia de una infección. Es un potente vasodilatador cuya producción por los tejidos contribuye a mantener el aporte de sangre a los órganos.

Es capaz de actuar como un mediador autocrino, paracrino o endocrino en diversos mecanismos biológicos, como la regulación endotelial de la presión sanguínea, o la protección contra lesiones de órganos durante la sepsis (Ben Abdelhanin 2012).



La medida de los valores circulantes de ADM es difícil porque va unida a otras proteínas, tiene un tiempo de vida media corto (aproximadamente 22 minutos), y es rápidamente eliminada de la circulación.

Ha demostrado ser un marcador pronóstico, que complementa la información aportada por PCR y PCT, ya que aumenta también en caso de sepsis de origen vírico y/o fúngico.

Además, se disponen de datos respecto al valor pronóstico y rehospitalización en pacientes con disnea mediante la determinación de PCT y PADM a los 30 y 90 días, siendo la conclusión final que ambos marcadores presentan valor pronóstico tanto en el momento de ingreso en Urgencias como a las 72 horas de hospitalización (Andaluz –Ojeda 2015).

En la actualidad, es ampliamente utilizada como marcador de neumonía adquirida en comunidad pero está aún poco extendido su empleo como marcador de sepsis, a pesar de disponer de datos que demuestran su capacidad pronóstica durante la primera semana tras el diagnóstico del paciente como séptico en el caso de concentraciones plasmáticas de 1 nmol/L y ningún paciente con concentraciones por debajo de este límite, falleció tras 28 días del ingreso en UCI (Andaluz –Ojeda 2015).

#### **4) PRESEPSINA (PSP)**

CD 14 es una glicoproteína de superficie de membrana de monocitos/macrófagos que puede presentarse unida a membranas celulares (mCD14) o en forma soluble (sCD14). El mCD14 se encuentra unido a receptores tipo Toll formando complejos de gran importancia para la inmunidad innata y la generación de la respuesta inflamatoria.

La porción soluble se encuentra en plasma en concentraciones de 2-6 µg/ml en sujetos sanos. Se puede generar mediante la secreción directa de los



hepatocitos o bien, por escisión enzimática del mCD14 anclado en la membrana liberándose por tanto, el sCD14 (Shozushima 2011, Mussap 2011)

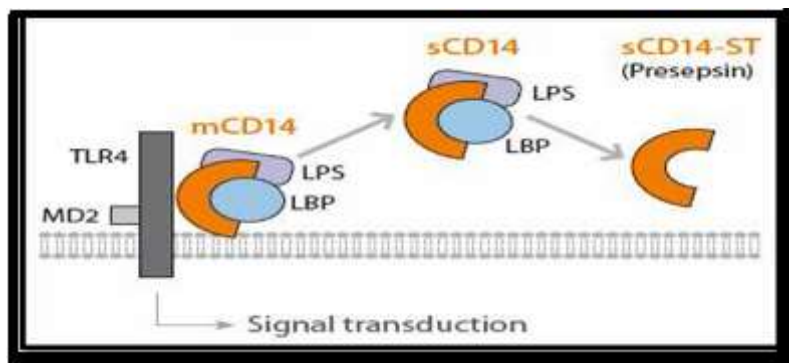


Figura 11. Mecanismo de acción de la presepsina

El LPS se puede unir a distintas moléculas pero con el CD14 es la única que le permite efectuar una señal funcional celular. Así, la unión LPS-LBP (proteína enlazante del lipopolisacárido) permite la formación de un complejo que aumenta la sensibilidad del receptor CD14 al LPS cuyo resultado será la activación del receptor Toll tipo4, desencadenando la cascada enzimática que intensifica y perpetúa la respuesta inflamatoria.

Presenta capacidad diagnóstica tanto para sepsis grave como para los casos de shock séptico y presenta valor pronóstico tanto a corto (30 días) como a largo plazo (6 meses) (Behnes 2014), existiendo evidencia que las concentraciones plasmáticas pronósticas en torno a 449 pg/ml en la sepsis grave, 550 pg/ml para el shock séptico y 556 pg /ml asociados a la mortalidad a los 28 días de ingreso en UCI (Endo 2014, Liu 2013).

## 5) CITOQUINAS.

Son glicoproteínas de bajo peso molecular, liberadas por macrófagos, monocitos, linfocitos y células endoteliales. Su elevación es la primera respuesta del organismo a un proceso inflamatorio.

Las citoquinas proinflamatorias son el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), la IL-1, y la IL-8, mientras que tiene carácter antiinflamatorio la IL-10.

En la práctica clínica presentan una utilidad limitada porque tienen un tiempo de vida corto, de minutos, y los receptores a los que van unidas se encargan de reducir rápidamente sus niveles en la circulación sanguínea. Además, pueden elevarse en muchos procesos no infecciosos tales como intervenciones quirúrgicas y enfermedades autoinmunes.

Como inconveniente preanalítico, los niveles de citoquinas son dependientes del tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra y la separación del plasma, siendo este un parámetro crítico en la determinación.

- ***FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- $\alpha$ )***

El TNF- $\alpha$  es el principal mediador en la sepsis, particularmente en el shock séptico y en la sepsis letal, desempeñando un papel central en el inicio de la respuesta inflamatoria. Es producido fundamentalmente por los macrófagos.

Es una citoquina pleiotrópica que afecta a la proliferación, diferenciación y funciones de cada tipo celular en la respuesta inmune. Es uno de los mediadores inflamatorios que se dispara más rápidamente en la producción de especies reactivas del oxígeno mitocondrial y en la iniciación de la necrosis y la apoptosis.

La elevación persistente de TNF- $\alpha$  después de 12 horas en pacientes con fallo multiorgánico sugiere una relación de dichos niveles con la disfunción orgánica. Esta citoquina presenta una gran variabilidad interindividual, lo que limita su valor diagnóstico frente a otras citoquinas.

- **INTERLEUQUINA-6 (IL-6) e INTERLEUQUINA-8 (IL-8)**

La IL-6 es producida por una gran variedad de células, estando relacionada con diversas funciones como la respuesta inmune, la producción hepática de reactantes de fase aguda, la mediación de la fiebre y la proliferación de progenitores hematopoyéticos. La liberación de IL-6 es inducida por el TNF- $\alpha$  y la IL-1.

La IL-6 y la IL-8 están muy relacionadas con la gravedad de la respuesta fisiológica a la infección y a la inflamación, pero presentan limitaciones ya que aparecen niveles elevados tanto de IL-6 como de IL-8 en pacientes que han sufrido una intervención quirúrgica, un trauma severo, enfermedades autoinmunes, infecciones virales y después del rechazo de un órgano.

Los niveles persistentemente elevados de IL-6 en plasma son considerados de mal pronóstico en los pacientes con shock séptico.

La IL-6 es mejor parámetro para evaluar la gravedad de la sepsis que la IL-8. Sus valores se elevan precozmente, entre 2 y 4 horas después del inicio de la respuesta inflamatoria. Los niveles de IL-6 se correlacionan mejor con el pronóstico.

- **INTERLEUQUINA-10 (IL-10)**

La IL-10 es una importante citoquina antiinflamatoria. Es una proteína de 35 kDa, producida por una subpoblación de las células CD-4, células B, monocitos, y por las células del epitelio bronquial.

La IL-10 suprime la producción de IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8.

Los niveles en plasma de IL-10 han mostrado ser significativamente mayores en pacientes con shock séptico. En pacientes con sepsis grave la

sobreproducción de la citoquina antiinflamatoria IL-10 se describe como el principal predictor de gravedad y de pronóstico fatal.

## **6) *PROTEÍNA LIGADORA DE LIPOPOLISACÁRIDOS (LPB)***

Es un reactante de fase aguda con un peso molecular de 58 kDa que media en la activación de los monocitos inducida por la endotoxina y en la producción de IL-6.

La LBP se une a los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias Gram-negativas y forma el complejo LPS-LBP, lo que produce la liberación de citoquinas proinflamatorias.

La LBP es sintetizada por los hepatocitos, a nivel intestinal y por las células epiteliales pulmonares. Los niveles normales en suero son 5-10 µg/mL y se pueden llegar a alcanzar valores superiores a 200 µg/mL. El período de elevación es de 36 horas, lento sobre todo si lo comparamos con el de la PCT. Los efectos de la LBP son dependientes de la concentración, si es baja aumenta la activación celular y puede impulsar la inflamación, mientras que a concentraciones altas neutraliza la activación y se puede prevenir la respuesta inflamatoria (Mussap 2011)

LBP puede ser una herramienta útil como marcador de infección, aportando además información sobre la gravedad del proceso infeccioso.

Las concentraciones de LBP sólo permiten discriminar moderadamente entre sepsis y SIRS de etiología no infecciosa, y entre sepsis grave y sepsis no asociada a fallo orgánico.

## **7) PROTEÍNA C (PC)**

Precursora de una serinproteasa dependiente de vitamina K conocida como proteína C activada (PCA). La PC se convierte en PCA por la acción del complejo trombina-trombomodulina. La PCA tiene propiedades anticoagulantes, antiinflamatorias, citoprotectoras y antiapoptóticas. La PCA inactiva los factores de coagulación Va y VIIa y de ese modo inhibe la formación de trombina.

La PC circula en la sangre en una forma inactiva y se encuentra normalmente en concentraciones aproximadamente 2000 veces mayores que la PCA. La vida media en la circulación de la PC es de 10 horas, en contraste con la PCA que presenta un tiempo de vida media de sólo 20 minutos.

La activación de la PC durante la sepsis es bloqueada por la presencia de citoquinas inflamatorias. Los niveles de PC durante la sepsis grave se encuentran disminuidos y la persistencia de este descenso estará relacionada con peor pronóstico.

La PC reduce rápidamente sus niveles en la sepsis por consumo (conversión incrementada de PC a PCA), por degradación de la misma por la acción de la elastasa, y por reducción de su síntesis por parte del hígado.

## **8) sTREM-1 (*surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells*)**

El sTREM-1 es un receptor expresado en las células mieloides perteneciente a la familia de las inmunoglobulinas, que se expresa en la superficie de los neutrófilos, de los monocitos y de los macrófagos. Se eleva en

lesiones inflamatorias agudas producidas por bacterias y hongos, pero no en lesiones inflamatorias no infecciosas ni en enfermedades autoinmunes.

En estudios experimentales se han observado valores de sTREM-1 muy elevados en pacientes con sepsis, pero que no se correlacionan bien con la gravedad de la enfermedad. (Julián-Jiménez 2014)

## **9) NEOPTERINA**

La neopterina es una sustancia de bajo peso molecular liberada por los monocitos como consecuencia de un estímulo inmune provocado por los macrófagos, que activan el interferon gamma. La función de la neopterina está relacionada con la reactividad citotóxica de los macrófagos activados.

Aparecen valores elevados de esta molécula tanto en procesos infecciosos como en inflamaciones no infecciosas y en enfermedades malignas, por lo que la especificidad de esta molécula como marcador de sepsis es limitada unido a que tarda 24 horas en elevarse, y no es por tanto un marcador precoz.

## **10) LACTATO**

Refleja hipoperfusión y metabolismo anaeróbico en la sepsis grave y el shock séptico. Niveles elevados se relacionan con mayor mortalidad en pacientes con sepsis, concentraciones de lactato superiores a 5 mmol/L implican un mal pronóstico en pacientes graves (Guevara 2011).

Es considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular. Todos los pacientes con lactato > 2.5 mmol/l deben ser estrechamente

vigilados y monitorizados ya que dicho valor es un predictor independiente de gravedad. Si se consigue reducir el lactato en 24-48 horas, las posibilidades de supervivencia se incrementan notablemente.

### **11) ENDOCAN**

Es un proteoglicano dermatán-sulfato de peso molecular 50 kDa que es secretado por las células del endotelio vascular del pulmón y del riñón en respuesta a la presencia de citoquinas proinflamatorias.

Los niveles de endocan son mayores en pacientes con shock séptico que en pacientes con sepsis grave o simplemente sepsis debido a que la lesión endotelial es crucial en la evolución del paciente hacia el fallo orgánico durante el shock séptico.

### **12) SUPPAR (soluble urokinase type plasminogen activator receptor)**

Es la forma soluble del receptor activador de plasminogeno tipo urokinasa (uPAR), un receptor principalmente expresado en macrófagos, neutrófilos, linfocitos T activados y células endoteliales.

Es un receptor de señalización implicado en múltiples funciones inmunológicas como la adhesión celular, la diferenciación, la proliferación, la angiogénesis y la migración.

Durante los procesos inflamatorios, u-PAR se escinde desde la membrana por la acción de proteasas y una parte es liberado como soluble (su-PAR) pudiéndose medir en sangre.

Los niveles plasmáticos de su-PAR reflejan la activación inmune en respuesta a infecciones bacterianas o virales aunque también en quemaduras y enfermedades reumatoideas siendo los niveles más elevados los encontrados en situaciones de sepsis. Por todo ello, se ha propuesto como marcador pronóstico (Koch 2012, Suberviola 2013).



Figura 12. Resumen de los principales biomarcadores según su origen.



## 1.10. PROTOCOLO CÓDIGO SEPSIS: IMPLANTACIÓN EN HOSPITALES ESPAÑOLES

En el año 2010 se editó en Andalucía el Proceso Asistencial Integrado de la Sepsis Grave (PAISG) que incluye actividades precoces, dirigidas y con una secuencia determinada: categorización del nivel de gravedad, la activación del Código Sepsis tanto a nivel extrahospitalario como intrahospitalario, el traslado a la Unidad Asistencial adecuada, la resucitación inicial, la estabilización y medidas de soporte; acompañadas de características de calidad incorporando las recomendaciones basadas en la evidencia (Medicina Basada en la Evidencia) orientadas hacia la información y seguridad para el paciente, la guía de práctica clínica de la “campana sobrevivir la sepsis”, un uso adecuado de fármacos, una monitorización de la función orgánica y valoración de las secuelas.

Así mismo, define las competencias de los diferentes profesionales que intervienen, orientadas hacia las decisiones clínicas y de cuidados, considerando la disponibilidad de unidades de soporte al diagnóstico y tratamiento. Estas intervenciones se pueden evaluar a través de un registro de indicadores de calidad específicos que pueden favorecer oportunidades de mejora para “salvar vidas” (De la Torre 2010).

Han surgido otras experiencias de implantar el Código Sepsis como es el caso del Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca, el Hospital Universitario La Princesa de Madrid y el Hospital Materno Infantil San Juan de Dios de Barcelona se ha sumado a esta iniciativa que propone un conjunto de protocolos y reacciones de actuación que pretenden una misma estrategia en todos los hospitales para diagnosticar, monitorizar y tratar la sepsis.

Esta estrategia implica la participación de un equipo multidisciplinar de profesionales como pediatras, médicos de urgencias, internistas, especialistas de análisis clínicos, cirujanos o farmacéuticos, entre otros.

Las acciones a seguir en el caso de pacientes con sospecha de sepsis con disfunción orgánica se basa en las Guías de Práctica Clínica de la SSC del 2004, 2008 y 2012.

1. PRIMERAS 3 HORAS:

- Nivel de lactato basal (hora 0)
- Obtención de hemocultivo previos a la administración de antibióticos e inicio de terapia antibiótica eficaz (hora1)
- Administración de 20-30 ml/kg de cristaloides si hipotensión o lactato elevado.
- Monitorización clínica y revalorización de los objetivos terapéuticos.

2. PRIMERAS 6 HORAS:

- Valoración del estado de volemia del paciente
- Aplicación de vasopresores (en pacientes que no han respondido al restablecimiento de la volemia) para mantener la PAM > 65 mm Hg.
- Nueva medida de lactato si el basal estaba elevado.
- Valoración de la necesidad de trasladar a UCI si el paciente no responde a las medidas de terapéuticas iniciales :
- Shock séptico: hipotensión con necesidad de drogas vasoactivas, oliguria (<0,05 cc/kg/h) o acidosis láctica que no mejora en al menos 10% del valor inicial.
- Insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva).
- Coma

### 3. PRIMERAS 12 HORAS:

- Manejo quirúrgico del foco ( cirugía de emergencia en menos de 6 horas si shock séptico)

Otra de las iniciativas que es deseable destacar es la proclamación del 13 de Septiembre como el Día Mundial de la Sepsis, se busca concienciar a la sociedad respecto a este importante problema de Salud Pública y las iniciativas van encaminadas a conseguir en el año 2020 la reducción de la mortalidad del 36% al 20 %.

Para ello se propone: ([http://www.sati.org.ar/files/sepsis/poster1\\_final.pdf](http://www.sati.org.ar/files/sepsis/poster1_final.pdf) consultada 22 noviembre 2016)

1. Reducir la incidencia de sepsis mediante el empleo de medidas preventivas.
2. Aumentar la supervivencia en la sepsis en adultos, niños y recién nacidos.
3. Mejorar el tratamiento rehabilitador de pacientes que han sufrido un proceso séptico.
4. Aumentar la alerta de los profesionales y del público acerca de esta enfermedad.
5. Mejorar la medida del impacto global que supone la sepsis y del impacto positivo que tienen las intervenciones para controlar y tratar la sepsis.

En base a estas premisas tanto desde el punto de vista clínico como de uso racional de los recursos, se propone utilizar uno de los nuevos marcadores PSP y/o PADM con el objetivo de sopesar mejoras a nivel diagnóstico y pronóstico, favoreciendo la toma de decisiones desde el punto de vista clínico respecto al uso de otros biomarcadores actualmente en uso como la PCR y PCT.

El manejo de un paciente séptico conlleva pues, la utilización de numerosos recursos, entre los que destacan principalmente (Kip 2015) la estancia hospitalaria, que incluye UCI y hospitalización, la antibioterapia, ventilación mecánica, técnicas de depuración extrarrenal en diferentes modalidades de bajo, medio y alto flujo (en función de la gravedad), pruebas analíticas a nivel bioquímico y de hematología, como la PCT, hemograma, bioquímica general, gasometría, sedimento urinario y coagulación básica; pruebas de microbiología como hemocultivo, cultivo de muestras respiratorias, orina y de otras muestras biológicas como de la cavidad abdominal.

Al analizar el consumo de recursos se debe tener en cuenta que el proceso séptico implica una estancia media en UCI de 12,24 días

(<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../../publicaciones/datos/595/pdf/EstadisticosAndalucesGruposRelacionadosDiagnosticoCMBDA2013.pdf> [consultado 22 noviembre 2016], siendo la duración media de la terapia antibiótica 10 días (Deliberato 2013).

La estancia completa en el Hospital es un dato influenciado por las posibles complicaciones asociadas al propio proceso y por tanto, con existencia de periodos de reingreso.

En consecuencia, no se puede destinar a la atención sanitaria unos recursos ilimitados, a pesar de las expectativas de los ciudadanos de disponer de los últimos avances médicos del momento.

En el sistema sanitario la incorporación de una nueva intervención no debe hacerse de forma automática, sino bajo un procedimiento basado en criterios explícitos que permitan seleccionar el conjunto de prestaciones, que aporten un mayor beneficio en salud haciendo uso en primer lugar de los recursos disponibles de forma óptima, como son todas las medidas que

incluyen las primeras 3, 6 y 12 horas de las SSC, para poder establecer realmente el grado de mejora o el valor añadido que en el proceso asistencial integrado de la sepsis grave puede llegar a suponer.



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. HIPÓTESIS**

La sepsis es causa de gran cantidad de muertes en las Unidades de Cuidados Intensivos, por tanto, es de vital importancia la disponibilidad de marcadores bioquímicos que permitan tanto el diagnóstico precoz como el pronóstico en este tipo de pacientes.

El propósito de nuestro trabajo es determinar la utilidad de cuatro biomarcadores disponibles actualmente en el mercado como la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), presepsina (PSP) y proadrenomedulina (PADM) durante las primeras 24 horas en el manejo de los paciente sépticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos con el fin de valorar la posible introducción de mejoras en el proceso asistencial.



## 2.2. OBJETIVOS

- Comparar el valor diagnóstico de PCR, PCT, PSP y PADM en pacientes con sepsis severa o shock séptico, dentro de las primeras 24 horas del ingreso en UCI.
- Evaluar el valor pronóstico de estos 4 biomarcadores y determinar si estas diferencias podrían estar relacionadas con el origen de la sepsis.
- Estimar las diferencias entre los biomarcadores para discriminar entre pacientes con sepsis o shock séptico, o entre bacterias Gram- positivas o Gram- negativas.
- Evaluar el estado nutricional en pacientes sépticos para conocer su influencia en la mortalidad.
- Construir modelos multivariantes para el diagnóstico y pronóstico que permitan el diseño de un protocolo de actuación para la creación de un perfil analítico en la Cartera de Servicios del Laboratorio de Urgencias.



## MATERIAL Y MÉTODOS



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 POBLACIÓN Y ÁMBITO DE ESTUDIO**

El estudio se realiza en el Área Hospitalaria Virgen de la Victoria de Málaga que cuenta con una población asignada como Hospital de Atención Especializada superior a los 470.000 habitantes, distribuida en los Distritos Málaga, Valle del Guadalhorce y Costa del Sol, que integran un total de 18 Zonas Básicas de Salud. Además es hospital de referencia en determinadas especialidades y procesos asistenciales del Hospital Costa del Sol de Marbella, el Hospital de Alta Resolución de Benalmádena y el Área Sanitaria Serranía de Ronda <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/huvvhospital/centros-del-area-hospitalaria> [consultada 22 noviembre 2016]

La población de estudio se corresponde con los pacientes con sepsis grave o shock séptico ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

#### **3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO**

En la realización de este estudio de investigación se han seguido las distintas etapas de la metodología científica.

En la primera etapa se realiza una revisión bibliográfica con la finalidad de elaborar un marco teórico que sirva de guía para el diseño del estudio. La revisión bibliográfica se efectúa sobre marcadores bioquímicos con valor diagnóstico y pronóstico en procesos sépticos.

En la segunda etapa, se plantean los objetivos específicos del estudio así como las características de los pacientes, las variables y los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio.

Los fundamentos metodológicos se basan en:

- Establecer grupos de estudio con las características de cada uno.
- Recoger las variables demográficas, clínicas y bioquímicas de los sujetos que forman parte del estudio y están potencialmente relacionadas con los objetivos fijados.

En la tercera etapa, se procede al análisis y tratamiento estadístico de los datos que permite obtener las conclusiones del estudio.

Se diseña un estudio de cohortes de la población de pacientes con sepsis grave o shock séptico ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se incluye un grupo de pacientes controles que permitan el estudio de caso/control del valor diagnóstico de los biomarcadores objeto de estudio.

Se consultaron las historias clínicas de los pacientes a través de la Historia Clínica Digital (Diraya) recogiendo las variables y parámetros definidos.

Las variables bioquímicas se obtienen a partir del sistema informático del Laboratorio (LIS) llamado SERVOLAB 4

### **3.3 PERÍODOS DE TIEMPO**

El período de estudio es desde 2011 a 2014.

### **3.4 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN**

El proyecto de investigación se aprueba por el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (ver anexo). En todo momento se respetan



los principios de equidad, confidencialidad, respeto y no maleficencia como se recoge en las Guías de Buena Práctica Clínica.

Los datos recogidos de cada paciente son anónimos para garantizar la confidencialidad y se identifican mediante un número de registro.

A todos los pacientes seleccionados para el estudio (o en su caso a los familiares más directos), se les explica que los datos son evaluados de forma específica para mejorar los resultados de su enfermedad grave. Debe entenderse que en ningún momento este proyecto implica una modificación en la conducta clínica habitual ni en los tratamientos a seguir en los pacientes.

Se les solicita que firmen el consentimiento informado para la utilización de los datos, por parte del paciente o en caso de incapacidad, por un familiar directo o por su representante legal.

## 3.5 PACIENTES Y CONTROLES. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

### 3.5.1 PACIENTES

➤ Criterios de inclusión:

- 1- Pacientes mayores de 18 años y diagnóstico de sepsis o shock séptico según los criterios de Surviving Sepsis Campaign (SSC) :

- **Sepsis:**

---

#### **Infección, documentada o sospechosa y los siguientes factores**

---

##### **Variables generales**

Fiebre (> 38,3° C)

Hipotermia (temperatura base < 36°C)

Frecuencia cardíaca > 90 /min o más de dos DE por encima del valor normal según la edad

Taquipnea

Estado mental alterado

Edema importante o equilibrio positivo de fluidos (>20 ml/Kg ml/Kg durante más de 24 h)

Hiperglucemia (glucosa en plasma > 140 mg/dl en ausencia de diabetes)

##### **Variables inflamatorias**

---

Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos  $> 120000/\mu\text{L}$ )

Leucopenia (recuento de glóbulos blancos  $< 4000/\mu\text{L}$ )

Recuento leucocitario normal con más del 10% de formas inmaduras

Proteína C reactiva en plasma superior a dos DE por encima del valor normal

Procalcitonina en plasma superior a dos DE por encima del valor normal

#### **Variables hemodinámicas**

Presión arterial sistólica (PAS)  $< 90$  mm Hg, PAM  $< 70$  mm de Hg o una disminución de la PAS  $> 40$  mm de Hg en adultos o inferior a dos DE por debajo de lo normal según la edad)

#### **Variables de disfunción orgánica**

Hipoxemia arterial ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )

Oliguria aguda (diuresis  $< 0.5$  ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)

Aumento de creatinina  $> 0.5$  mg/dl

Anomalías en la coagulación (INR  $> 1.5$  o TTPA  $> 60$  s)

Ausencia de borborigmos

Trombocitopenia (recuento de plaquetas  $< 100000/\mu\text{L}$ )

Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma  $> 4$  mg/dl)

#### **Variables de perfusión tisular**

Hiperlactatemia ( $> 1$  mmol/L)

Reducción en el llenado capilar

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de sepsis (Delinger 2013)

DE: Desviación estándar

INR: Razón internacional normalizada

PAM: Presión arterial media

$\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2$ : Presión arterial de oxígeno / Fracción inspiratoria de oxígeno

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activado

### **-Sepsis grave:**

#### **Definición de sepsis grave = hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis**

Hipotensión inducida por sepsis

Lactato por encima de los límites normales del laboratorio

Diuresis  $< 0.5$  ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos

Lesión pulmonar aguda con  $\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2 < 250$  con ausencia de neumonía como foco de infección

Lesión pulmonar aguda con  $\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2 < 200$  por neumonía como foco de infección  
 Creatinina  $> 2 \text{ mg/dl}$   
 Bilirrubina  $> 2 \text{ mg/dl}$   
 Recuento de plaquetas  $< 100000/\mu\text{L}$   
 Coagulopatía ( $\text{INR} > 1.5$ )

INR: Razón internacional normalizada

$\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2$ : Presión arterial de oxígeno / Fracción inspiratoria de oxígeno

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de sepsis grave (Delinger 2013)

3. **Shock séptico:** hipotensión arterial persistente que no pueda ser explicada por otras causas diferentes a la sepsis, y que no se recuperar a pesar de la resucitación con volumen adecuada.

➤ Criterios de exclusión:

- 1- Pacientes menores de 18 años
- 2- Toma de muestras tras las primeras 24 horas de ingreso en UCI.
- 3- Muerte en las primeras 24 horas tras ingreso en UCI
- 4- Ausencia de consentimiento informado para participar en el estudio.
- 5- Pacientes con limitaciones de esfuerzo terapéutico durante la estancia en UCI, en vista de una esperanza de vida menor de 3 meses motivado por la enfermedad subyacente o un estado de enfermedad avanzada.

Se seleccionan consecutivamente 254 pacientes que ingresan en la UCI y que satisfacen los criterios de inclusión. Tras la aplicación de los criterios de exclusión, el grupo se reduce a 246 pacientes.

Los 8 pacientes excluidos se debe a 2 fallecimientos en las primeras 24 horas de ingreso en UCI, 5 pacientes sin extracción de la muestra de hemocultivo antes de 24 horas del ingreso, 1 paciente menor de 18 años

### 3.5.2. CONTROLES SANOS.

Pacientes ingresados en la Unidad de Coronarias de la Unidad de Cuidados Intensivos de Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

➤ Criterios de inclusión:

- 1- Individuos pareados en edad y sexo que no presentan sepsis grave ni shock séptico

➤ Criterios de exclusión:

- 1- Sujetos con proceso infeccioso de base.

## 3.6 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral es el número de sujetos que componen la muestra de una población, necesarios para que los datos obtenidos sean representativos de esa población.

Si consideramos la prevalencia de la mortalidad en pacientes sépticos ingresados en UCI es 30 % (Vincent 2006), se calcula el número mínimo de pacientes a incluir en el estudio para un nivel de confianza del 95% y con una precisión del 5%.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Prevalencia (p)= 30 %= 0,3

Precisión (d)=5%= 0,05  $q = 1-p = 1-0,3 = 0,7$

I.C 95%  $Z= 1,96$

El tamaño muestral resultante es de 322 pacientes pero si se estima las pérdidas de pacientes incluidos en el estudio en torno al 5 %, lo adecuado será incrementar en esa misma magnitud, siendo el número final de pacientes a incluir en el estudio de 338.

De acuerdo con los criterios expuestos anteriormente, los 246 pacientes incluidos en el estudio se clasificaron en: grupo sepsis grave y grupo shock séptico.

El grupo control formado por 142 sujetos con las características definidas en el apartado anterior.

Los 388 pacientes se siguieron durante un período de 28 días para valorar la supervivencia.

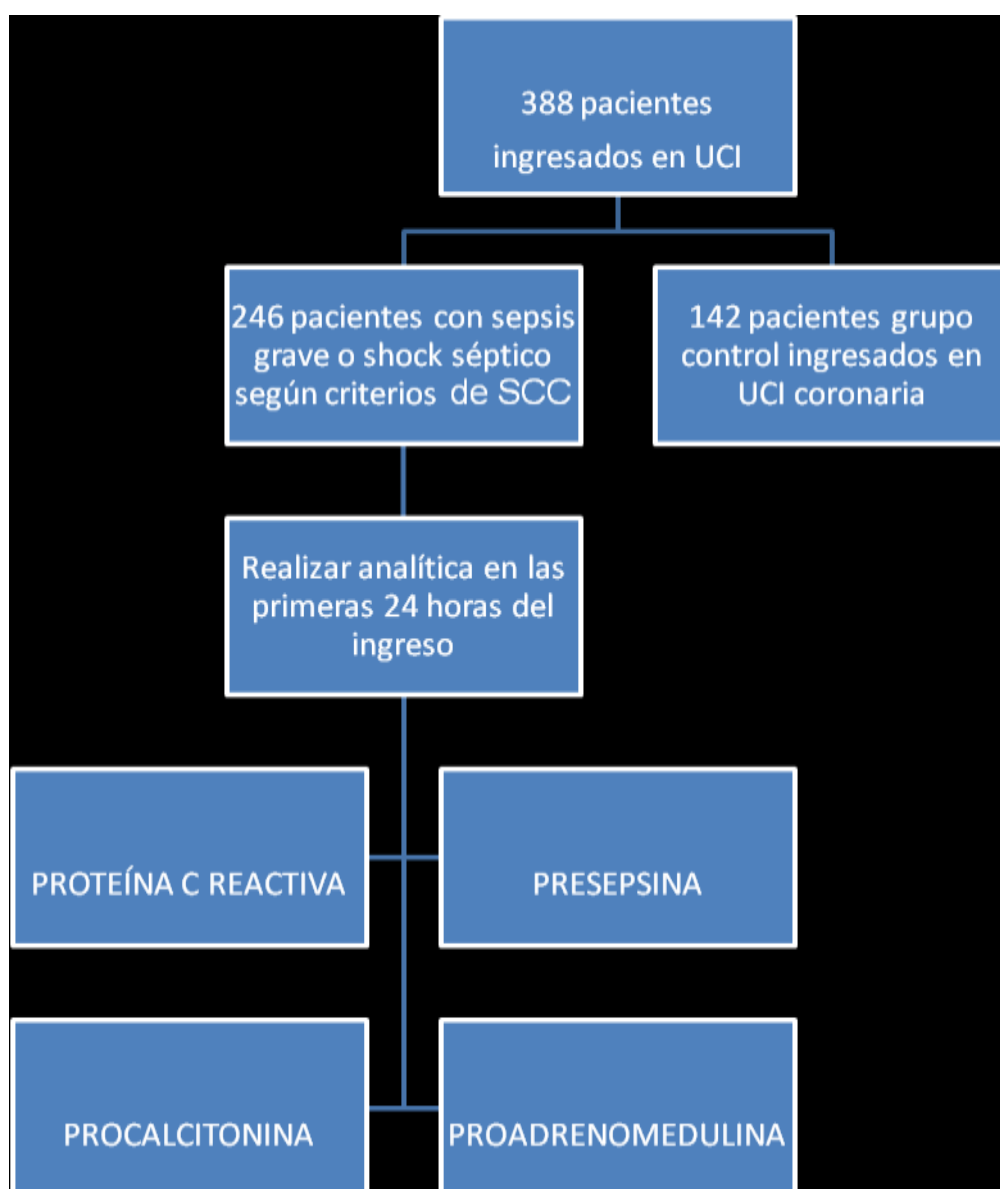


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra los pacientes y las determinaciones objeto de estudio

## 3.7 METODOLOGÍA ANALÍTICA

### 3.7.1 OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS

Se trata de la primera muestra solicitada desde el servicio de UCI tras el ingreso del paciente al Laboratorio de Urgencias en las primeras 24 horas.

Se realiza por el personal de enfermería mediante punción en la vena antecubital, obteniéndose sangre venosa y recolectándose en los siguientes contenedores:

a) tubo con heparina de litio que inhibe el proceso de coagulación. Se recolectan 4 ml para la determinación de proteína C reactiva y procalcitonina.

b ) tubo de EDTA-K3 que inhibe el proceso de coagulación eliminando el calcio de la sangre. Se recolectan 4 ml para la determinación de proadrenomedulina y presepsina.

Las muestras extraídas son enviadas al Laboratorio para su procesamiento y realizar los análisis pertinentes. Las muestras son centrifugadas a 3500 rpm durante 5 minutos. En el caso de las muestras de proadrenomedulina y presepsina al tratarse de pruebas que no se realizan habitualmente en el Laboratorio de Urgencias, se procede a alicuotar la muestra y congelar a  $-30^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

La muestra para hemocultivo se tomó por duplicado antes del inicio del tratamiento antibiótico, separadas las extracciones 15 minutos en distintos puntos anatómicos. Se tomó un volumen de 10 ml de sangre sin anticoagulante por cada pareja de frascos (aerobio y anaerobio) y se envió inmediatamente al Laboratorio de Microbiología. Los frascos de hemocultivo se introdujeron en el sistema de monitorización continua (BacT/Alert; Organon Tecnica) hasta positividad o fueron desechados como negativos a los 5 días.

### **3.7.2 DETERMINACIÓN DE PCR**

#### **3.7.2.1 PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO**

Para la determinación de PCR se emplea un inmunoensayo turbidimétrico con partículas PETIA en muestra de suero o plasma con heparina de litio del paciente.

Las partículas sintéticas recubiertas con anticuerpo de proteína C reactiva se agregan en presencia de la proteína C de la muestra. El aumento de la turbidez que acompaña a la agregación es proporcional a la concentración de proteína C reactiva (Reactivo de Proteína c Reactiva: Dimension RXL® 2010)

#### **3.7.2.2 VALORES ESPERADOS**

El rango de referencia para este método en nuestro laboratorio es  $< 5$  mg/L. El ensayo presentó un CV intra e interensayo de 2.3% y 3.1% respectivamente.

### **3.7.3 DETERMINACIÓN DE PCT**

#### **3.7.3.1 PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO**

El principio del ensayo combina el método de enzimoimmunoensayo tipo sándwich en un solo paso con una detección final por fluorescencia (ELFA).

La muestra se transfiere a los pocillos que contienen anticuerpos antiprocaltitonina marcados con fosfastasa alcalina (conjugado). Se procesa la mezcla de la muestra/conjugado por una sucesión de ciclos de aspiración/expulsión en el cono varias veces.

Esta operación permite que se fije el antígeno a la inmunoglobulina adherida a la pared interior del cono y el conjugado hasta formar el sándwich. Los elementos que quedan libres se eliminan mediante lavado.



Se realizan dos etapas de detección sucesivamente. La intensidad de fluorescencia se mide a 450 nm y es proporcional a la concentración de antígeno presente en la muestra.

El equipo calcula los resultados de forma automática en relación con dos curvas de calibración correspondientes a las dos etapas de detección (Reactivo de Procalcitonina: Vidas ® 2010)

### **3.7.3.2 VALORES ESPERADOS**

El rango de referencia para este método en nuestro laboratorio es  $< 0.5$  ng/ml El ensayo presentó un CV intra e interensayo de 5.87% y 6.98% respectivamente

## **3.7.4 DETERMINACIÓN DE PRESEPSINA**

### **3.7.4.1 PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO**

El principio del ensayo se basa en un CLEIA no competitivo. Durante la incubación de la muestra con partículas revestidas de anticuerpo policlonal presepsin y anticuerpo monoclonal presepsin marcadas con fosfatasa alcalina, la presepsina de la muestra se une a los anticuerpos antipresepsin formando un inmunocomplejo con partículas magnéticas revestidas de anticuerpo y anticuerpo marcadas con enzimas.

Después de retirar las sustancias no unidas mediante la tecnología MAGTRATION , se añade un sustrato quimioluminiscente.

Tras una corta incubación, se mide la intensidad de la luminiscencia generada por la reacción enzimática. La intensidad de la luminiscencia está relacionada con la concentración de presepsina de la muestra, la cual se calcula mediante una curva estándar (Reactivo de Presepsina: Pathfast® 2011)

### **3.7.4.2 VALORES ESPERADOS**

El rango de referencia para este método es de  $< 600$  pg/L El ensayo presentó un CV intra e interensayo de 4.4% y 10.8% respectivamente.

### 3.7.5 DETERMINACIÓN DE PROADM

#### 3.7.5.1 PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

El principio de medición se basa en la tecnología TRACE™ (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), que mide la señal que es emitida desde un inmunocomplejo con retardo de tiempo. La base de la tecnología TRACE™ es la transferencia de energía no radiante desde un donante (criptato) hasta un aceptor (XL 665).

Cuando se excita la muestra con un láser de nitrógeno a 337 nm, el donante (criptato) emite una señal fluorescente de larga duración en el intervalo de un milisegundo a 620 nm, mientras que el aceptante (XL 665) genera una señal de corta duración en el intervalo de un nanosegundo a 665 nm. Cuando los dos componentes se unen en un inmunocomplejo, la amplificación de señal y la prolongación de la duración de la señal del aceptante se producen a 665 nm, de modo que se puede medir en microsegundos.

[http://img.en25.com/Web/ThermoFisherCorporate/ifu\\_829.050\\_es\\_brahms-kryptor-mr-proadm.pdf](http://img.en25.com/Web/ThermoFisherCorporate/ifu_829.050_es_brahms-kryptor-mr-proadm.pdf) [Consultado 27 noviembre 2016]

#### 3.7.5.2 VALORES ESPERADOS

El rango de referencia para este método es  $< 0,4$  nmol/L.

El ensayo presenta un CV intra e interensayo de 4% y 9% respectivamente.

Por tanto, los marcadores objeto de estudio y los valores de normalidad empleados serían:

Marcador de sepsis	Valores de normalidad
Proteína C reactiva	$< 5$ mg/L
Procalcitonina	$< 0,5$ ng/ml
Presepsina	$< 600$ pg/L
Proadrenomedulina	$< 0,4$ nmol/L

### 3.8 VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables demográficas	Variables clínicas	Variables analíticas
Edad	Tipo de sepsis	PCR
Sexo	Origen sepsis	PCT
	Escala SOFA	PSP
	Escala APACHE	PADM
	Mortalidad	Lactato
	Estancia UCI	Leucocitos
		Hemoglobina
		Plaquetas
		Glucosa
		Creatinina
		Hemocultivo

Tabla 3. Variables incluidas en el estudio

**Edad:** es la edad del paciente en el momento de la recogida de los datos.

Variable cuantitativa discreta

**Sexo:** es el sexo del paciente, variable nominal dicotómica.

1.	Mujer
2.	Varón

**Tipo de sepsis:** según los criterios de la SSC, variable cualitativa siendo los posibles valores:

1.	Shock séptico
2.	Sepsis grave

**Origen de la sepsis:** variable cualitativa siendo los posibles valores:

1.	Respiratoria
2.	Digestiva
3.	Neurológica
4.	Urinaria
5.	Hematológica
6.	Otros (Infección de herida, Vascular, Colangitis)

**Proteína C reactiva:** variable cuantitativa continua, es la medida del marcador en las primeras 24 horas del ingreso en UCI. Se mide en mg/L. Aparece en el informe de Laboratorio.

**Procalcitonina:** variable cuantitativa continua, es la medida del marcador en las primeras 24 horas del ingreso en UCI. Se mide en  $\mu\text{g/L}$ . Aparece en el informe de Laboratorio.

**Presepsina:** variable cuantitativa continua, es la medida del marcador en las primeras 24 horas del ingreso en UCI. Se mide en  $\text{pg/L}$ .

**Proadrenomedulina:** variable cuantitativa continua, es la medida del marcador en las primeras 24 horas del ingreso en UCI. Se mide en  $\text{nmol/L}$ .

**Lactato:** variable cuantitativa continua, es la medida del parámetro bioquímico en las primeras 24 horas del ingreso en UCI. Se mide en  $\text{mmol/L}$ .

**Leucocitos:** variable cuantitativa continua, es la medida del parámetro bioquímico en las primeras 24 horas del ingreso en UCI. Se mide en  $10^3/\mu\text{L}$ .

**Hemoglobina:** variable cuantitativa continua, es la medida del parámetro bioquímico en las primeras 24 horas del ingreso en UCI. Se mide en g/L.

**Plaquetas:** variable cuantitativa continua, es la medida del parámetro bioquímico en las primeras 24 horas del ingreso en UCI. Se mide en  $10^3/\mu\text{L}$ .

**Glucosa:** variable cuantitativa discreta, es la medida del parámetro bioquímico en las primeras 24 horas del ingreso en UCI. Se mide en mg/dL.

**Creatinina:** variable cuantitativa continua, es la medida del parámetro bioquímico en las primeras 24 horas del ingreso en UCI. Se mide en mg/dL.

**Hemocultivo:** variable cualitativa dicotómica, es la prueba gold-estándar para el diagnóstico de sepsis. Los posibles valores de la variable son:

1.	Positivo
2.	Negativo

**Escalas SOFA** (*Sepsis-Related Organ Failure Assessment*) y **APACHE II** (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*): variables cuantitativas discretas, son indicadores objetivos ya que emplean variables fisiológicas y parámetros de laboratorio que disponen de eficacia demostrada como predictores de la mortalidad si se calculan en el momento del ingreso, presentando elevado poder pronóstico. Aparece registrado en el informe de alta de UCI.

**Mortalidad:** variable nominal dicotómica, es desenlace del paciente según el informe de alta en UCI o por contacto directo con los Facultativos responsables tras 28 días. Los posibles valores de la variable son:

1.	Exitus
2.	Sobrevive

**Estancia en UCI:** variable cuantitativa discreta, es el número de días que el paciente ha estado ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos según recoge el informe de alta de UCI.

### 3.9 PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA

El estudio se realiza durante un período de 4 años donde el trabajo que se realizó cada año se detalla a continuación:

#### a) Primer año

- Diseño del proyecto
- Revisión de la literatura
- Diseño de objetivos, hipótesis y variables de estudio
- Presentación del proyecto al Comité de Ética del Hospital y aprobación
- Diseño y selección de la muestra
- Selección de los pacientes que cumplen criterios de inclusión
- Recogida de las variables demográficas y de laboratorio de los pacientes
- Recopilación de las variables en una base de datos.

#### b) Segundo año

- Recogida de las variables demográficas y de laboratorio de los pacientes
- Recopilación de las variables en la base de datos.
- Revisión de la base de datos, corrección de errores y completar los datos que faltan.

#### c) Tercer y cuarto año

- Revisión de las últimas novedades en la literatura.
- Tratamiento estadístico de los datos y obtención de los resultados.
- Escritura de la tesis doctoral.

### 3.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos del presente estudio se obtienen de los informes generados por el SIL (sistema de información del Laboratorio) y los datos contenidos en el sistema de generación de informes de UCI y en la Historia Clínica Digital (Diraya®) exportados a Microsoft Excel ® (Microsoft®, Redmon, WA) durante 19 meses.

El análisis estadístico se realiza mediante el software SPSS versión 22 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) , Medcal® 9.2.1.0 y Statistica 7.1 (Stat Soft Inc 1984-2006, Tulsa, USA).

En primer lugar, se efectúa un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para las cuantitativas: media, mediana, desviación típica, valores mínimo y máximo y rango intercuartílico. En las cualitativas: frecuencia absoluta y relativa porcentual.

Posteriormente, se realiza un análisis univariante para encontrar diferencias significativas entre todas las variables biológicas incluidas en el estudio y su valor diagnóstico y pronóstico. Se utilizan pruebas de significación paramétricas (ANOVA y t-Student) o no paramétricas (Kurskal-Wallis y Mann-Witney), según el caso. A continuación, se realizaron las curvas de rendimiento diagnóstico univariantes (área bajo la curva, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo todos con sus intervalos de confianza del 95%).

Finalmente, se realiza análisis multivariante: regresión logística, de riesgos proporcionales de Cox y análisis de supervivencia de Kaplan Meyer, así como los riesgos relativos también con sus intervalos de confianza del 95%.

Como regla de oro (gold standard) para determinar el valor diagnóstico de los biomarcadores a estudio se considera la positividad del hemocultivo y/o tratamiento antibiótico en el paciente.

### **3.11. Anexos material y métodos.**

**Anexo I:** Documento de aprobación del estudio por parte del Comité Ético del Hospital Provincial de Málaga

**Anexo II:** Documento de consentimiento informado del paciente



## ANEXO I: DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR PARTE DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL PROVINCIAL DE MÁLAGA



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Dra. Gloria Luque Fernández  
Secretaría CEI Provincial de Málaga

### CERTIFICA

1.- Que el CEI Provincial de Málaga en su reunión del día 29 de Octubre de 2013, ha evaluado la propuesta de la Dra. Rocio Escobar Conesa, referida a la Tesis Doctoral:

"Utilidad de nuevos biomarcadores de sepsis en pacientes críticos."

- 2.- Este comité lo considera ético y metodológicamente correcto.
- 3.- Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.
- 4.- La composición del CEI en la reunión de esta aprobación es la siguiente:

Dña. Ana Alonso Torres  
Dña. Encarnación Blanco Reina  
Dña. María Camacho Caro  
Dña. Josefa Castro Barea  
Dña. M<sup>a</sup> Angeles Gertrudis Díez  
D. José Luis Guerrero Orriach  
D. Antonio Eloy Guzmán Guzmán  
D. Domingo Hernández Marrero  
D. Antonio López Téllez  
Dña. Inmaculada Lupiáñez Pérez  
Dña. Gloria Luque Fernández  
Dña. Cristobalina Mayorga Mayorga  
D. Victor Naves López  
Dña. Blanca O'Donnell Cortes  
D. Ramón Porras Sánchez  
Dña. Virginia Salinas Pérez  
Dña. M<sup>a</sup> Victoria de la Torre Prados  
D. Pedro Valdevisno Felices  
D. José Vallejo Triano

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el CEI acepta que dicho Proyecto sea realizado

Lo que firmo en Málaga, a 4 de Noviembre de 2013.

Fdo.: Gloria Luque Fernández  
Secretaría CEI Provincial de Málaga



HOSPITALES UNIVERSITARIOS REGIONAL DE MÁLAGA Y VIRGEN DE LA VICTORIA  
Avda. Carlos Mayo, s/n. 29010-Málaga  
Teléfono: 951 29 00 00

## ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

## FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

<b>CENTRO SANITARIO</b> HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA	<b>SERVICIO DE</b> ANÁLISIS CLÍNICOS Y CUIDADOS INTENSIVOS
<b>1 DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) ESTUDIO SOBRE "UTILIDAD DE NUEVOS BIOMARCADORES DE SEPSIS EN PACIENTES CRÍTICOS"</b>	
<p>Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.</p> <p>Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.</p> <p><b>Díganos si tiene alguna duda o necesita más información.</b> Le atenderemos con mucho gusto.</p> <p>(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.</p>	
<b>1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:</b>	
<p><b>EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:</b></p> <p>La extracción de muestras biológicas (sangre) nos permitirá conocer si los valores obtenidos en ciertos biomarcadores (nombres específicos relacionados con los cuadros clínicos en pacientes con sepsis grave o shock séptico, o bien en pacientes sin esta patología (grupo Control) y que se encuentran ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del H U Virgen de la Victoria, nos puede facilitar el decidir correctamente el ingreso en la UCI y el tratamiento correcto de forma precoz.</p> <p>Los objetivos que se plantean se resumen en determinar si la presepsina, como biomarcador podría contribuir al diagnóstico precoz de la sepsis bacteriana en pacientes críticos mientras que, la proadrenomedulina predecir el desenlace fatal en estos pacientes.</p> <p>Otros objetivos serían: Establecer la relación entre los distintos marcadores de sepsis que actualmente están disponibles como la PCR y procalcitonina, con los más recientemente aparecidos como presepsina y proadrenomedulina, mejorar los protocolos existentes en el diagnóstico y seguimiento de pacientes sépticos (sepsis grave y shock séptico), considerar si la presepsina tiene algún valor diagnóstico adicional en los pacientes con sepsis grave de origen abdominal y por último, conocer el valor pronóstico de estos parámetros biológicos citados.</p> <p>Si usted decide participar en el estudio, podrá incluirse en el grupo control (sin la patología infecciosa), o bien en el grupo con sospecha de sepsis grave o shock séptico, en ambos casos su atención no sufrirá modificaciones y seguirá recibiendo el tratamiento y los cuidados necesarios.</p>	
<p><b>CÓMO SE REALIZA:</b></p> <p>Se procederá a la extracción de muestra de sangre a través del catéter que tiene insertado en vena central o por venopunción, que se practicará durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, mediante solicitud emitida por cualquier facultativo autorizado del SSPA y según los Manuales de Toma de Muestras de los Laboratorios Clínicos de nuestro Hospital.</p>	

1

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

001530

**QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:****1. Catéter central previamente insertado**

En este caso no se necesita cantidades extra añadidas de sangre para realizar la analítica de este estudio, solo de la extracción de sangre de la analítica rutinaria que se realiza de forma diaria en la UCI, se realizará las técnicas adecuadas para su almacenaje.

**2. Venopunción:**

Ligero dolor tras la inserción de la aguja.

Aparición de un ligero hematoma, que se evitará aplicando una presión adecuada tras la punción venosa.

Sólo si el paciente no dispone de catéter venoso central o bien fuera imposible por el catéter corto la extracción de la muestra, que de igual forma se realiza de forma rutinaria.

**EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:**

Mejorar la calidad de los cuidados del paciente y su familia.

Sin embargo, debe usted saber que no podemos garantizar o prometer que la inclusión en el estudio le reporte beneficio alguno, aunque se pueden obtener conocimientos científicos que podrán beneficiar a otras personas posteriormente.

**OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:**

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

<b>CENTRO SANITARIO</b> <b>HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE</b> <b>LA VICTORIA</b>	<b>SERVICIO DE</b> <b>ANÁLISIS CLÍNICOS Y CUIDADOS</b> <b>CRÍTICOS</b>
<p><b>QUE RIESGOS TIENE:</b></p> <p>Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>LOS MÁS FRECUENTES:</b> Riesgos derivados de la venopunción en el caso se realizara</li> <li>• <b>LOS MÁS GRAVES:</b></li> <li>• <b>LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:</b></li> </ul>	
<p><b>SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:</b></p>	
<p><b>OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):</b></p> <p>Sus datos serán tratados con la más absoluta confidencialidad según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador responsable del estudio, Rosario Escobar, Unidad de Bioquímica Clínica del HU Virgen de la Victoria. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.</p> <p>Si se publican los resultados del estudio, sus datos personales no serán publicados y su identidad permanecerá anónima.</p>	
<p><b>OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:</b></p> <p>- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.</p> <p>- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo</p>	

001530

3



JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

001 530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA	SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS Y CUIDADOS CRÍTICOS
1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS	
En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.	

001530

5

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

<b>CENTRO SANITARIO</b> <b>HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA</b>		<b>SERVICIO DE</b> <b>ANÁLISIS CLÍNICOS Y CUIDADOS</b> <b>CRÍTICOS</b>	
<b>2 CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>			
<b>2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE</b> (sólo en caso de incapacidad del/de la paciente)			
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE		DNI / NIE	
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL		DNI / NIE	
<b>2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO</b>			
APELLIDOS Y NOMBRE		FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE		FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE		FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE		FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE		FECHA	FIRMA
<b>2.3 CONSENTIMIENTO</b>			
Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.			
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.			
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.			
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.			
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.			
NOTA: Márquese con una cruz.			
En _____ a _____ de _____ de _____			
EL/LA PACIENTE		EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)	
Fdo.:		Fdo.:	

001530

6

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA	SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS Y CUIDADOS CRÍTICOS
---	---

**2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN**

Yo, D/Dña. \_\_\_\_\_, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

EL/LA PACIENTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)

Fdo.:

Fdo.:

**2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Yo, D/Dña. \_\_\_\_\_, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

EL/LA PACIENTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)

Fdo.:

Fdo.:

001530



## RESULTADOS



## 4. RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Entre los meses de Enero 2011 y Junio 2014, 388 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen de la Victoria forman parte del estudio llevado a cabo para valorar la utilidad de los biomarcadores en el manejo de los pacientes sépticos.

De los 388 pacientes incluidos, 246 cumplen con los criterios expuestos en el apartado 5 de Material y método en cuanto a sospecha de sepsis o shock séptico mientras que el resto de pacientes (142) forman parte del grupo de control necesario para realizar el estudio, siendo pacientes ingresados en la UCI por problemas cardiovasculares.

En ambos grupos la media de edad es de 63 años, siendo el intervalo de edades comprendidas por los pacientes del grupo con sepsis de 19 a 90 años mientras que en el grupo de los controles de 39 a 91 años. La distribución por sexos es semejante en ambos grupos, siendo el 61,8% varones en el grupo sepsis y 67,3% en el grupo control

En referencia a los niveles medios de los biomarcadores a estudio son notablemente más elevados en el grupo sepsis que en los controles.

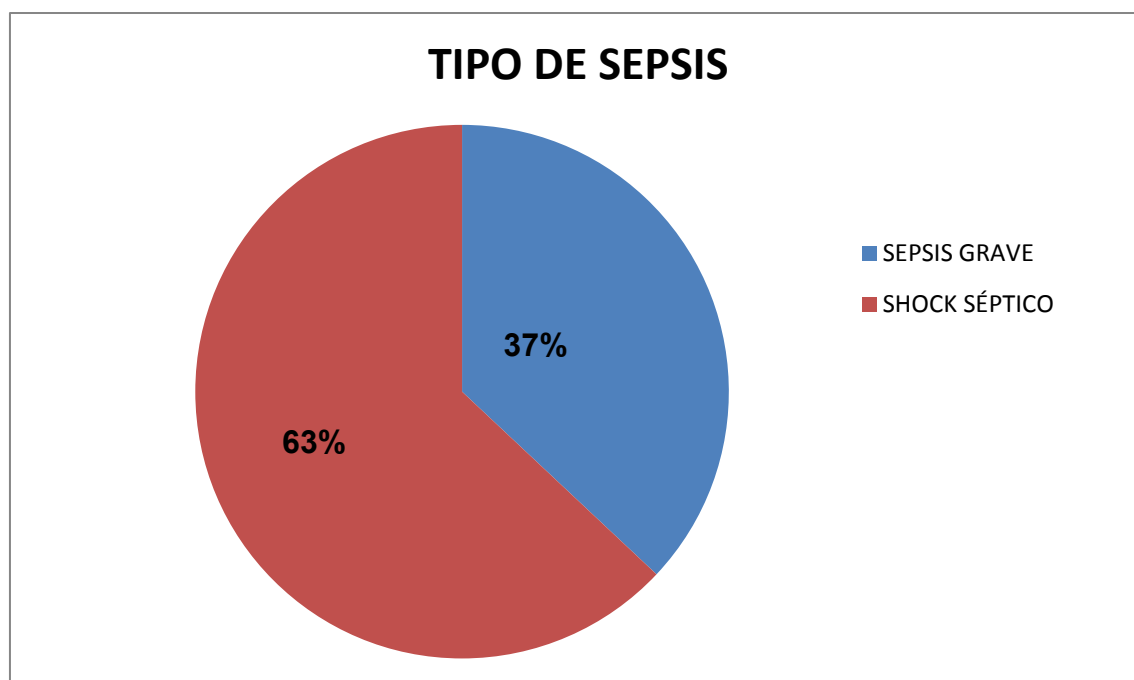


Figura 1. Distribución de los pacientes en función del tipo de sepsis.

Los valores de Proteína C reactiva muestran un valor medio de 180mg/L considerando el valor de referencia como  $< 5$  mg/L, la procalcitonina presenta un valor medio de 5.66 ug/L siendo el valor de normalidad  $< 0.5$  ug/L, la presepsina tiene un valor medio de 2365 pg/ml

Además, en el grupo sepsis el valor de las escalas pronóstico SOFA presenta una mediana de 9 y la escala APACHE II de 26, siendo en ambos casos indicativas de riesgo.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio están recogidas en la tabla 1.

Pacientes sépticos		Controles	
Nº de pacientes	246	Nº de pacientes	142
Edad media (rango)	63 (19-90)	Edad media (rango)	63 (39-91)
Hombres	61.8%	Hombres	67.3%
Mujeres	39.2%	Mujeres	32.7%

#### Nivel de biomarcadores, mediana (rango intercuartílico)

Proteína C reactiva (mg/L)	180 (109-285)	Proteína C reactiva (mg/L)	8.7 (3.3-31.7)
Procalcitonina (µg/L)	5.66 (0.98-21.2)	Procalcitonina (µg/L)	0.05 (0.05-0.09)
Presepsina (pg/mL)	2365 (1242-5873)	Presepsina (pg/mL)	475 (368-573)
Proadrenomedulina (nmol/L)	2.22 (1.13-4.48)	Proadrenomedulina (nmol/L)	0.71 (0.48-1.03)

#### Escalas de riesgo, mediana (rango intercuartílico)

APACHE-II	26 (21-29)
-----------	------------

---

SOFA	9 (7-11)
------	----------

---

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

\* Heridas, colangitis, vascular

## 4.2 ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES SÉPTICOS (COLESTEROL, ALBÚMINA Y PREALBÚMINA)

El conocimiento del estado nutricional de los pacientes ingresados con un proceso séptico es una variable importante a la hora de evaluar el pronóstico en cuanto a la respuesta a la situación crítica.

Los datos disponibles en cuanto al perfil nutricional corresponden sólo a 182 pacientes. La edad media es de 61,2 años siendo el 55% varones.

	Mediana	Rango intercuartílico
<b>Colesterol (117-200 mg/dL)</b>	106	83-140
<b>Prealbúmina (20-40 mg/dL)</b>	10.40	6.37-13.80
<b>Albúmina (3,40-5 g/dL)</b>	2.10	1.76-2.60

Tabla 2. Niveles de los parámetros del perfil nutricional en los pacientes sépticos (mediana y rango intercuartílico)

Si se hace la distinción entre el tipo de sepsis, obtenemos que el único parámetro estadísticamente significativo es la albúmina ( $p = 0.004$ ), la mediana para el grupo de shock séptico es de 2g/dl frente a 2,35 g/dl para sepsis grave.

### 4.3 VALOR DE OTROS PARÁMETROS DE LABORATORIO EN LOS PACIENTES SÉPTICOS (RECuento DE LEUCOCITOS, PLAQUETAS, HEMOGLOBINA, GLUCOSA Y CREATININA)

	Leucocitos (4000-10,500 / $\mu$ L)	Hemoglobina (12-16 mg/dl)	Plaquetas (140000- 450000 / $\mu$ L)	Glucosa (70-110 mg/dL)	Creatinina (0,33-1,13 mg/dL)
<b>Media</b>	15771	11	209.000	155	1,74
<b>DE</b>	18,39	2,28	132,8	75	1,10

Tabla 3. Niveles medios de otros parámetros analíticos en pacientes sépticos

Los pacientes objeto de estudio presentan leucocitosis, ligera anemia con nivel de plaquetas adecuado.

Ninguno de estos parámetros es estadísticamente significativo.

### 4.4 CORRELACIÓN ENTRE LOS BIOMARCADORES A ESTUDIO

Debido a la posibilidad de solapamiento entre los diferentes marcadores a estudio, se realiza correlación de Spearman, apareciendo una escasa correlación ya que los valores de  $r$  en las distintas combinaciones están alejados de la unidad; lo que corrobora el distinto mecanismo bioquímico de cada una de ellos en el proceso séptico.

	Proteína C reactiva	Proadrenomedulina	Presepsina	Procalcitonina
<b>Proteína C reactiva</b>	1.000000	0.202145	0.406067	0.096513
<b>Proadrenomedulina</b>	0.202145	1.000000	0.224127	0.015270
<b>Presepsina</b>	0.406067	0.224127	1.000000	0.311533
<b>Procalcitonina</b>	0.096513	0.015270	0.311533	1.000000

Tabla 4. Correlación entre los distintos biomarcadores en estudio.

## 4.5 VALORES DE PROTEÍNA C REACTIVA, PROCALCITONINA, PRESEPSINA Y PROADRENOMEDULINA EN SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO

Los niveles de biomarcadores en pacientes con sepsis grave frente a shock séptico únicamente mostraron diferencia estadísticamente significativa en el caso de la Presepsina ( 2583 vs 16248 pg/mL, respectivamente con  $p < 0.0001$ ).

La PSP mostró una mayor elevación en el caso de shock séptico ( $p < 0.0001$ ; Mann-Whitney) respecto a los demás.



## 4.6 NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA, PROCALCITONINA, PRESEPSINA Y PROADRENOMEDULINA EN FUNCIÓN DEL FOCO INFECCIOSO .

Si se tiene en cuenta el origen de la sepsis en función del órgano afectado, en la mayor parte de los pacientes correspondiente con el 47,8% predomina la afectación respiratoria (Neumonía adquirida en la Comunidad),

seguida de la abdominal con 19,8%, urinaria con 12,9%, neurológica con 8,3%, hematológica con 4,6% y otros orígenes con 6,6%.

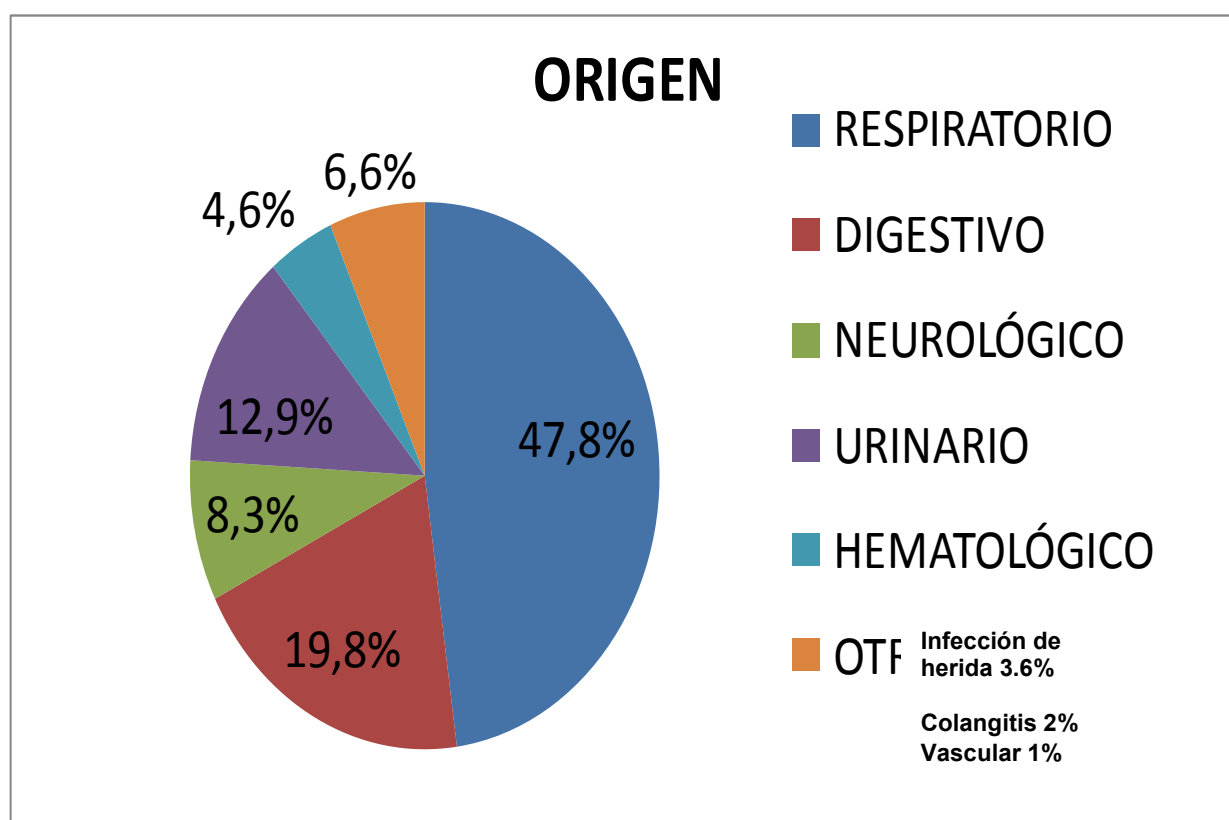


Figura 2. Distribución del origen de la sepsis en los pacientes de estudio.

	<b>Proteína C reactiva</b>	<b>Procalcitonina</b>	<b>Presepsina</b>	<b>Proadrenomedulina</b>
<b>Respiratorio</b>	143,00	2,00	2155	1,80
<b>Digestivo</b>	200,13	13,39	2424	2,81
<b>Neurológico</b>	154,45	10,29	868	1,37
<b>Urinario</b>	229,00	5,60	1424	2,27
<b>Hematológico</b>	116,56	11,43	3411	3,63
<b>Infección de herida</b>	274,30	4,12	4419	2,91
<b>Colangitis</b>	294,14	25,93	6706	6,50
<b>Vascular</b>	89,18	2,06	-	4,13

Tabla 5. Medianas de biomarcadores en función del origen del foco infeccioso

	<b>Proteína C reactiva</b>	<b>Procalcitonina</b>	<b>Presepsina</b>	<b>Proadrenomedulina</b>
<b>Respiratorio</b>	64-234,45	0,59-15,15	828-4035	0,90-4,32
<b>Digestivo</b>	115,88-290,25	1,23-41,18	1727-5049	1,30-5,65
<b>Neurológico</b>	78,44-279,25	1,36-22,99	623-3321	1,00-2,85
<b>Urinario</b>	136,68-294	1,85-20,05	999-3036	1,15-3,71
<b>Hematológico</b>	101-245,20	1,28-101	1510-12466	1,75-7,63

<b>Infección de herida</b>	158-303	1,3-11,53	2060-6779	0,75-4,65
<b>Colangitis</b>	244,11-315,74	22,6934,25	787-7835	3,70-9,39
<b>Vascular</b>	9,33-169,04	0,36-3,77	-	1,32-6,93

Tabla 6. Rangos intercuartílicos de biomarcadores en función del origen del foco infeccioso.

En el caso de los pacientes con origen de la sepsis de colangitis son los que presentan los valores más elevados de todos los biomarcadores.

Se realiza test de Brown-Forsythe para comprobar que existe homogeneidad de las desviaciones de las medianas.

Mediante la prueba de ANOVA relacionando los biomarcadores y el origen de la sepsis se puede constatar con  $p < 0,05$  que los únicos marcadores estadísticamente significativos son la proteína C reactiva y la proadrenomedulina.

	<b>Valor de p</b>
<b>Proteína C Reactiva (mg/L)</b>	0.032841*
<b>Procalcitonina (µg/L)</b>	0.070211
<b>Presepsina (pg/mL)</b>	0.584232
<b>Proadrenomedulina (nmol/L)</b>	0.024073*

Tabla 7. Valor de p en cuanto al origen de los biomarcadores

\*: valor de p estadísticamente significativo

En el caso de estos dos marcadores, para conocer los orígenes que son estadísticamente significativos se realiza prueba pos-hoc, se ha empleado el test de Fisher's Least Significant Difference (LSD).

Si consideramos  $p < 0,05$ :

	PCR	PADM
<b>Respiratorio/Neurológico</b>	0.049783*	
<b>Respiratorio/Hematológico</b>	0.045037*	
<b>Respiratorio/Colangitis</b>	0.045954*	
<b>Respiratorio /Vascular</b>	0.032331*	0.032989*
<b>Digestivo/Neurológico</b>	0.010276*	0.013899*
<b>Digestivo/Hematológico</b>	0.016889*	
<b>Digestivo/Vascular</b>		0.003309*
<b>Neurológico/Vascular</b>		0.035049*
<b>Urinario/Vascular</b>		0.001905*
<b>Hematológico/Vascular</b>		0.006198*

Tabla 8. Valor de p para PCR y PADM en la comparación del origen del foco infeccioso.

\*: valor de p estadísticamente significativo

En el caso de la PCR, existen diferencias significativas al comparar el origen respiratorio con el neurológico, hematológico y otros (colangitis y vascular) siendo destacable que el valor del marcador es inferior excepto en el caso de origen hematológico y vascular. Para las combinaciones de digestivo frente a neurológico o hematológico, el valor de la PCR es superior.

Para la PADM, el origen vascular es el que presenta el valor más elevado del marcador excepto en la comparación digestivo/hematológico en el que el valor de la PADM es superior en el origen digestivo.

En cuanto a la asociación entre el origen de la sepsis y el germen aislado posteriormente, en nuestros pacientes se ha encontrado que no existe significación estadística tras la aplicación del test no paramétrico de U Mann Whitney.

#### **4.7 VALOR DIAGNÓSTICO DE PROTEÍNA C REACTIVA, PROCALCITONINA, PRESEPSINA Y PROADRENOMEDULINA.**

Las curvas ROC, las AUC y los niveles de corte para los biomarcadores con los que se obtiene un nivel de eficiencia adecuado (sensibilidad+ especificidad /2) se encuentran resumidos en la tabla 9 y representados en la figura 3.

El valor diagnóstico de los diferentes marcadores estudiados, expresados como sensibilidad, especificidad, VPP y VPN se puede destacar que los marcadores con mayor especificidad son PCT y PSP con 96.8% y 96.5% respectivamente.

La PCT es el marcador con mayor AUC siendo ésta de 0.989 (I.C 95% = 0.958-0.998) mientras que la PADM presenta la más baja, siendo 0.815 (I.C 95% = 0.741-0.875).

Al comparar las AUCs de los distintos marcadores a estudio, muestran diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0.01$  en todos los casos menos en la combinación de PCR vs PSP ya que  $p = 0.287$ . Debido a esto, resulta muy complicado establecer un buen modelo multivariante empleando los cuatro biomarcadores ya que se produce un mal ajuste.

	AUC	(IC 95%)	Cut-off	Sensibilidad% (IC 95%)	Especificidad% (IC 95%)	VPP (%)	VPN (%)
<b>Proteína C reactiva (mg/L)</b>	0.922	0.865-0.960	43.8	92.1 (87.6-95.3)	79.5 (70.8-86.5)	47.4	98.0
<b>Procalcitonina (µg/L)</b>	0.989	0.958-0.998	0.28	92.2 (88.6-95.8)	96.8 (91.1-99.3)	81.4	98.4
<b>Presepsina (pg/L)</b>	0.948	0.898-0.978	101.6	81.9 (73.7-81.9)	96.5 (86.8-99.4)	82.4	96.3
<b>Proadrenomedulina (nmol/L)</b>	0.815	0.741-0.875	1.11	75.8 (69.6-81.3)	85.9 (75.0-93.3)	51.8	94.6

Tabla 9. Curvas ROC de los biomarcadores incluidos en el estudio

AUC: Área bajo la curva

IC: intervalo de confianza;

VPP: Valor predictivo positivo;

VPN: Valor predictivo negativo.

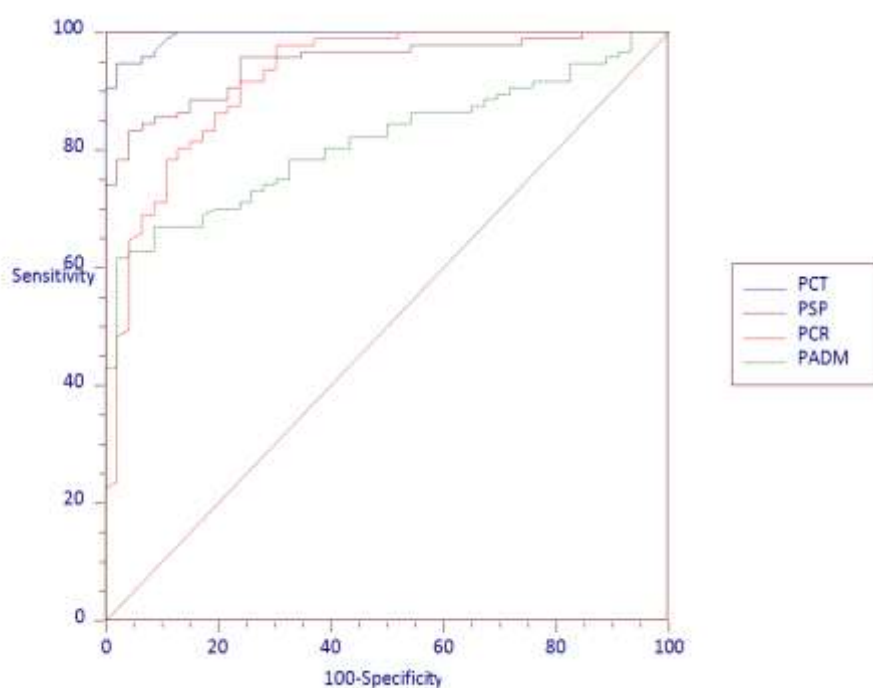


Figura 3. Curvas ROC para proteína C reactiva, procalcitonina, presepsina y proadrenomedulina .

Si se realiza regresión logística multivariante se muestra que la combinación de PCT y PSP mejora el valor diagnóstico que cada marcador de forma aislada.

	AUC	(IC 95%)	Cut-off	Sensibilidad% (IC 95%)	Especificidad% (IC 95%)	VPP (%)	VPN (%)
<b>Proteína C reactiva (mg/L)</b>	0.922	0.865-0.960	43.8	92.1 (87.6-95.3)	79.5 (70.8-86.5)	47.4	98.0
<b>Procalcitonina (µg/L)</b>	0.989	0.958-0.998	0.28	92.2 (88.6-95.8)	96.8 (91.1-99.3)	81.4	98.4
<b>Presepsina (pg/L)</b>	0.948	0.898-0.978	101.6	81.9 (73.7-81.9)	96.5 (86.8-99.4)	82.4	96.3
<b>PCT + PSP</b>	0.998	0.973-1.00	-	98.2 (93.7-99.7)	98.04 (89.5-99.7)	90.7	99.6

Tabla 10. Curva ROC de la asociación de marcadores PCT+PSP

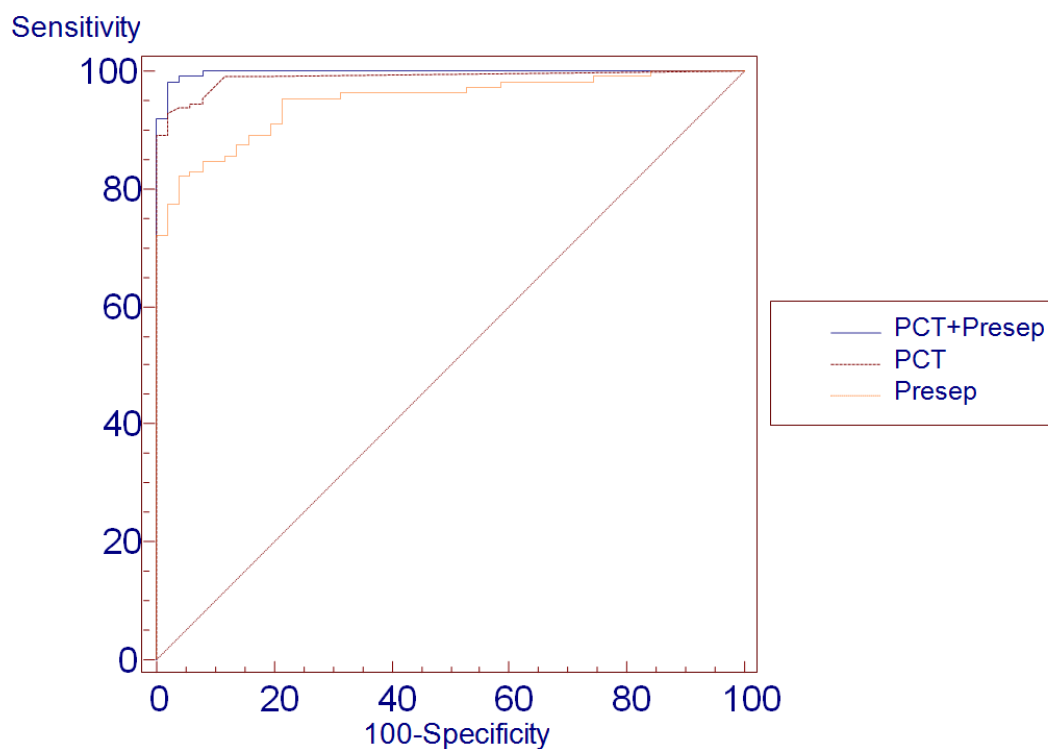


Figura 4. Curva ROC de la asociación de marcadores PCT + PSP

## 4.8 VALOR PRONÓSTICO DE PROTEÍNA C REACTIVA, PROCALCITONINA, PRESEPSINA Y PROADRENOMEDULINA

En primer lugar, se realiza la prueba no paramétrica de U Mann Whitney con las variables de PCR, PCT, PSP, PADM, lactato, SOFA y APACHE

	Valor de p
<b>Proteína C reactiva(mg/L)</b>	0.359596
<b>Procalcitonina (ng/mL)</b>	0.376685
<b>Presepsina (pg/L)</b>	0.330478
<b>Proadrenomedulina (nmol/L)</b>	0.001040*
<b>Lactato (mmol/L)</b>	0.000121*
<b>APACHEII</b>	0.002710*
<b>SOFA</b>	0.000001*

Tabla 11. Valor de p para los biomarcadores a estudio, lactato y escalas SOFA y APACHE.

\*: valor de p estadísticamente significativo

Se obtiene como resultado que tanto PADM como lactato son estadísticamente significativos al igual que las escalas SOFA y APACHE II.

Sin embargo, al realizar el análisis multivariante de regresión de Cox para los cuatro biomarcadores, únicamente la PADM y la escala APACHE II muestran un valor estadísticamente significativo, debido probablemente a que la distribución del lactato es extremadamente sesgada .



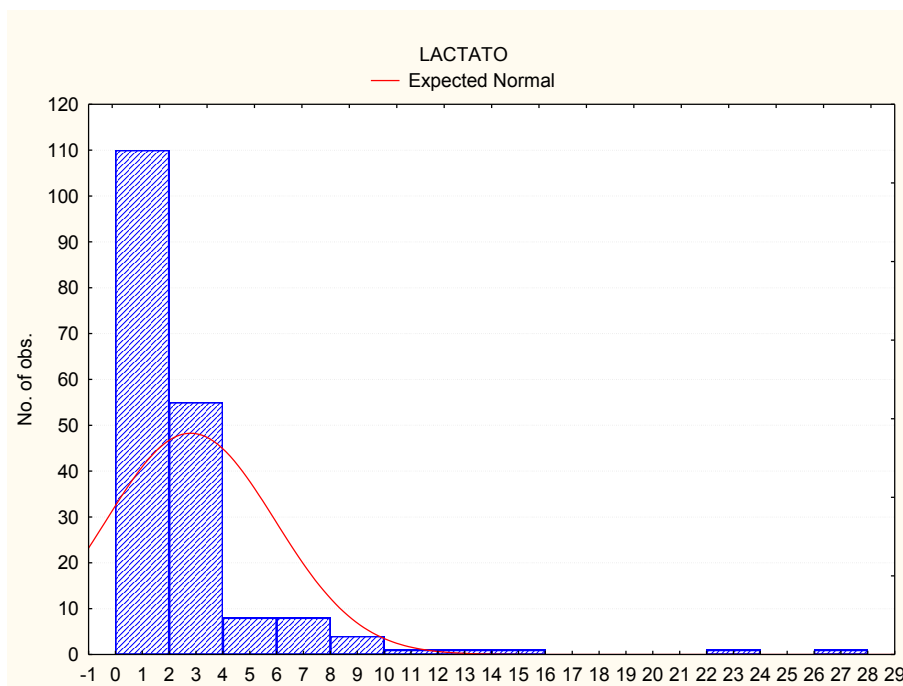


Figura 5. Distribución de frecuencias del lactato

Para la PADM, teniendo en cuenta el valor del exponente ( $1.152 \pm 0.076$ ), el riesgo relativo de sufrir un desenlace fatal aumenta una unidad por cada nmol/l de incremento en el valor del biomarcador.

La escala APACHE II también es estadísticamente significativa ( $p=0.0394$ ), siendo el riesgo relativo de  $1.049 \pm 0.046$  de que el paciente tenga un desenlace fatal por cada unidad de aumento en la escala, pero se debe tener en cuenta que el intervalo de confianza incluye el valor de riesgo relativo = 1, lo que impide que este resultado sea realmente significativo en la práctica.

En cuanto a la PADM es estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) tras la estratificación en función del tipo de sepsis (sepsis grave vs shock séptico), siendo el modelo sólo aplicable para los casos de shock séptico.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para un valor de corte de 1,2 nmol/L y shock séptico se muestran en la figura 6.. El valor de probabilidad para el test de log-rank es 0.0012.

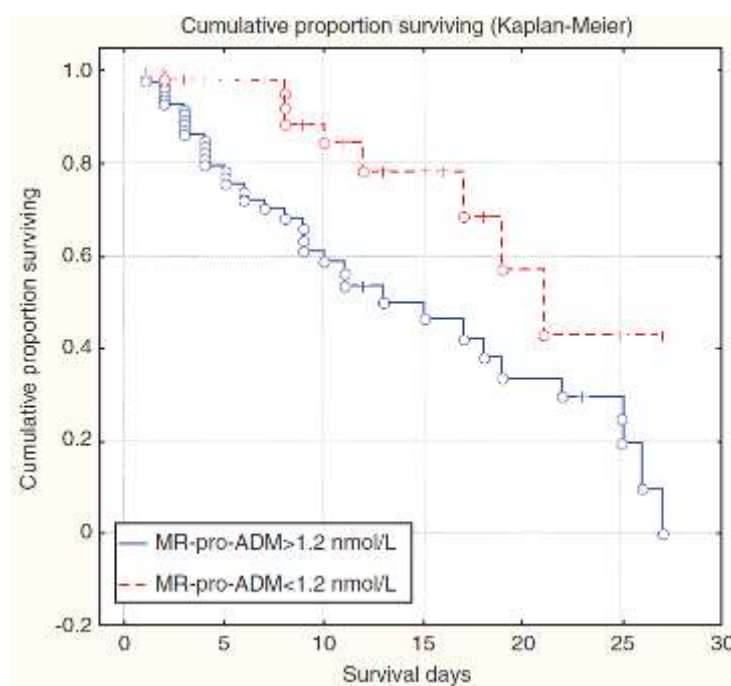


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para un valor de corte de 1,2 nmol/L de PADM

	SE	Valor de p	RR (Riesgo relativo)	95 % IC del RR
	0.001	0.1134	1.0017	0.9996-1.0037
<b>Proteína C reactiva (mg/L)</b>				
<b>Procalcitonina (µg/L)</b>	0.006	0.3508	0.9945	0.9832-1.0060
<b>Presepsina (pg/mL)</b>	0.001	0.3362	1.0011	0.9991-1.0021
<b>Proadrenomedulina (nmol/L)</b>	0.038	0.0003*	1.1521	1.0762-1.2281
<b>APACHE II</b>	0.046	0.0394*	1.0493	0.9674-1.0618
<b>SOFA</b>	0.053	0.1156	0.9188	0.8272-1.0205
<b>Lactato</b>	0.007	0.946	1.0000	0.0714-0.0056

Tabla 12. Parámetros de la regresión de Cox de los biomarcadores a estudio

\*: valor de p estadísticamente significativo

RR: Riesgo relativo

IC: intervalo de confianza

SE : desviación estándar del RR

## 4.9 NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA, PROCALCITONINA, PRESEPSINA Y PROADRENOMEDULINA SEGÚN MICROORGANISMO AISLADO EN LOS PACIENTES SÉPTICOS

De los 246 pacientes con sepsis, en 115 el hemocultivo tuvo un resultado positivo (46.7%). En estos casos, los valores de PCT fueron relevantes para diferenciar entre

bacterias Gram negativas siendo el valor medio de 19.7  $\mu\text{g/L}$  y Gram positivas con un valor medio de 7.74 $\mu\text{g/L}$ .

*E. coli* mostró la concentración de PCT más alta, siendo el valor de la mediana de 66.8  $\mu\text{g/L}$  entre las bacterias Gram negativas con  $p=0.0009$ . En el caso de las bacterias Gram positivas, *S. pneumoniae* tuvo como valor de la mediana 25.2  $\mu\text{g/L}$  y con  $p=0.004$ .

Los valores de PCT observados en las principales bacterias aisladas quedan recogidos en la figura 6.

Otras bacterias detectadas con menos frecuencia fueron Enterobacteriaceae ( $n=15$ ), *Enterococcus*, ( $n=5$ ), *P. aeruginosa* ( $n=4$ ), *N. meningitidis* ( $n=2$ ), *Acinetobacter* ( $n=1$ ) and *H. influenza* ( $n=1$ )

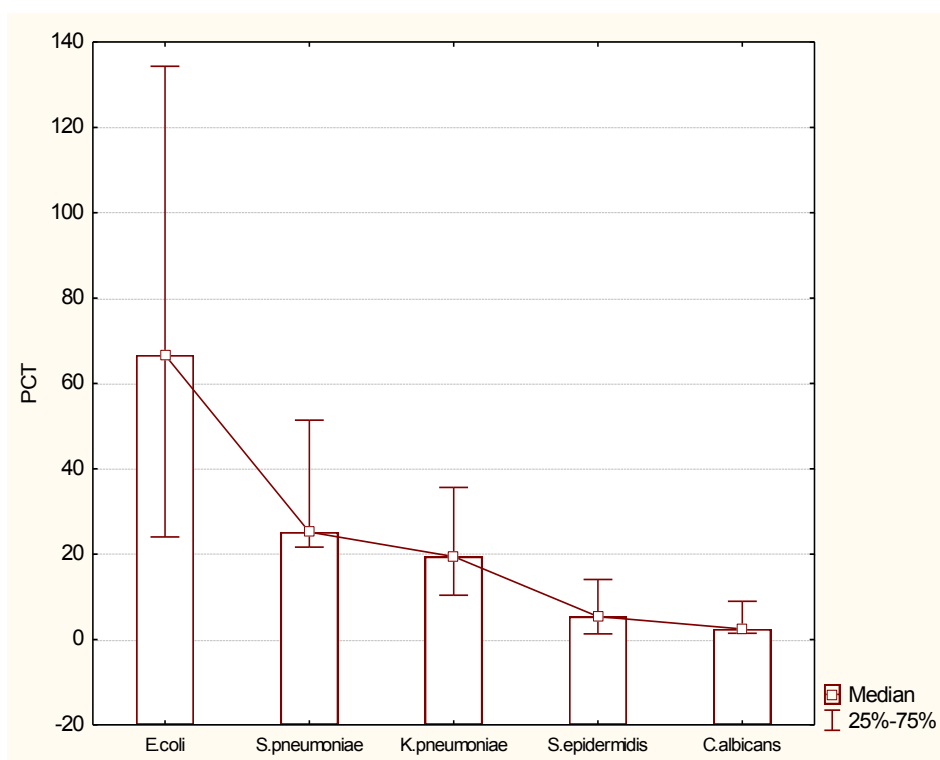


Figura 7. Mediana y percentiles de los valores de PCT en relación con los gérmenes aislado.

## 4.10 RELACIÓN ENTRE EL ESTADO NUTRICIONAL, BIOMARCADORES Y MORTALIDAD

Se aplica la prueba de U Mann-Whitney t con  $p < 0.05$ , en la que se obtienen que proadrenomedulina, albúmina, colesterol y las dos escalas de riesgo SOFA y APACHE muestran una relación estadísticamente significativa.

	Valor de p
Proteína C reactiva(mg/L)	0.359596
Procalcitonina (ng/mL)	0.376685
Presepsina (pg/L)	0.330478
Proadrenomedulina (nmol/L)	0.001040*
Prealbúmina (mg/dL)	0.253807
Albúmina (g/dL)	0.004160*
Colesterol (mg/L)	0.049618*
Lactato (mmol/L)	0.000121*
APACHEII	0.002710*
SOFA	0.000001*

Tabla 13. Valor de p para los biomarcadores a estudio, marcadores nutricionales y mortalidad.

\*: valor de p estadísticamente significativo

Al comparar las variables entre los dos grupos (fallecidos y no fallecidos), es destacable el menor valor de PADM en los pacientes que sobreviven lo que confirma su uso como valor pronóstico.

El lactato es más elevado en el grupo de los pacientes fallecidos.

El perfil nutricional representado por albúmina y colesterol es ligeramente más bajo en los pacientes que no superan el proceso séptico.

	Media	Mediana	Rango intercuartílico
<b>PADM (nmol/L)</b>	14,73	2,86	1,00-101,00
<b>Albúmina (g/dL)</b>	3,45	2,00	1,21-2,80
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	106,15	100,50	51,00-167,00
<b>Lactato (mmol/L)</b>	5,38	2,74	1,29-8,91
<b>APACHEII</b>	26,00	27,00	19,00-33,00
<b>SOFA</b>	11,00	11,00	7,00-16,00

Tabla 14. Variables estadísticamente significativas en los pacientes que fallecieron por el proceso séptico.

	Media	Mediana	Rango intercuartílico
<b>Proadreno medulina (nmol/L)</b>	9,99	1,87	0,60-7,95
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4,05	2,21	1,52-2,95
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	117,40	108,00	63,00-175,00
<b>Lactato (mmol/L)</b>	5,58	1,76	0,98-4,485
<b>APACHEII</b>	23,00	23,00	13,00-31,00
<b>SOFA</b>	9,00	9,00	6,00-12,00

Tabla 15. Variables estadísticamente significativas en los pacientes que sobreviven al proceso séptico

## 4.11. ESTANCIA EN UCI DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Se ha realizado correlación de Spearman para constatar que no existe relación entre el tiempo de estancia en UCI y todas las variables incluidas en el estudio ( $p > 0.05$ )

Las estancias más prolongadas en UCI en función de las medianas corresponden a los pacientes con shock séptico de origen respiratorio y que fallecen como consecuencia del proceso séptico.

		Media	Desviación estándar	Mediana	Valor mínimo-máximo
Estancia en shock séptico	UCI	11,09	14,54	7	1-102
Estancia en sepsis grave	UCI	8,79	10,31	5	1-63

Tabla 16. Estancia de los pacientes según el tipo de sepsis.

		Media	Desviación estándar	Mediana	Valor mínimo-máximo
Estancia fallecidos	UCI	10,67	13,52	8.00	1-102
Estancia sobreviven	UCI	10,02	13,05	6.00	1-96

Tabla 17. Estancia de los pacientes incluidos en el estudio.

	Media	Desviación estándar	Mediana	Valor mínimo-máximo
Estancia en UCI origen respiratorio	12.20	13.12	8.50	1-96
Estancia en UCI origen digestivo	11.76	18.21	5.00	1-102
Estancia en UCI origen neurológico	5.25	4.14	3.00	1-13
Estancia UCI origen urinario	6.11	6.76	3.00	1-25
Estancia UCI origen hematológico	8.83	6.85	7.00	4-22
	7.89	4.40	7.00	3-15
Estancia UCI origen infección de herida	5.75	4.28	5.50	1-11
Estancia en UCI origen colangitis				
Estancia UCI origen vascular	13.50	10.60	13.50	6-21

Tabla 18. Estancia de los pacientes en función del origen de la sepsis.



## DISCUSIÓN



## **5. DISCUSIÓN**

Si se tienen en cuenta los datos de nuestro país en relación a la sepsis no son nada despreciables, lo que supone que sea una de las causas más frecuente de muerte entre los pacientes hospitalizados (Reinhart 2012).

Las tasas de mortalidad son muy superiores a las de otras causas con las que la población está más sensibilizada como el infarto agudo de miocardio o el cáncer de mama <http://www.semicyuc.org/temas/seminyuc/comunicados-oficiales/la-sepsis-acaba-con-la-vida-de-una-persona-cada-cuatro-segundos> [ consultada 22 de diciembre 2016 ] .

El manejo de pacientes críticos implica un reto para todos los profesionales implicados en el proceso séptico y es por ello, que la sepsis está considerada como una emergencia médica. Por tanto, la sospecha clínica temprana y una intervención terapéutica precoz son las medidas claves para el manejo exitoso y prevenir la evolución a estadios de mayor gravedad.

El hemocultivo es el gold standard para el diagnóstico de sepsis, dada su especificidad que ronda el 100% no siendo así su sensibilidad. La necesidad de instaurar de forma precoz un tratamiento antibiótico, generalmente de amplio espectro, hace que el hemocultivo pueda tener un elevado porcentaje de falsos negativos ya que en muchos casos la toma de muestra se realiza tras la instauración de la antibioterapia. Por tanto, el cultivo sólo es positivo en el 30% de los pacientes con sepsis (Bloos 2014)

Los biomarcadores no pueden sustituir a la valoración clínica ni al estudio microbiológico oportuno pero permiten proporcionar información

clínicamente relevante que ayuda a mejorar el resultado del paciente, reducir la duración de la hospitalización y prevenir el uso excesivo de antibióticos.

En base a estas premisas, en este estudio se pretendía evaluar la utilidad de cuatro biomarcadores en pacientes sépticos.

Para ello, las características demográficas de los pacientes objeto de estudio coinciden con los de otros estudios siendo los datos más destacables el predominio de procesos sépticos entre los varones con una edad en torno a los 65 años. (Martin 2012, Dimopoulos 2013). En cuanto a las características clínicas, la mayor parte de los pacientes presentan shock séptico como el tipo de sepsis con mayor frecuencia y el foco respiratorio como origen de la sepsis al igual que en otros estudios (Vincent 2009).

Por lo tanto, nuestra población es comparable a la de otros hospitales y los resultados que obtengamos podrían ser extrapolables a esas otras poblaciones.

Los pacientes objeto de estudio presentan leucocitosis, trombopenia y ligera anemia e insuficiencia renal, coincidente con los criterios de recuento de leucocitos  $> 120000/\mu\text{L}$ , de plaquetas  $< 100000/\mu\text{L}$  y creatinina  $> 2 \text{ mg/dl}$  (Delinger 2013).

Desde el punto de vista del perfil nutricional, se debe tener en cuenta que la desnutrición hospitalaria afecta según las series estudiadas y marcadores utilizados al 10-80% de los pacientes al ingreso o durante su estancia y como cifras más universalmente aceptadas se considera que al menos un 30-50% de los pacientes hospitalizados presentan desnutrición (Parra 2010)

La gran variabilidad descrita es motivada por las características del hospital, la población que atiende, la enfermedad del grupo de pacientes estudiados así como del parámetro usado. Otras causas pueden ser la infravaloración del problema, la escasa atención que se presta al estado nutricional en la historia clínica y deficiencia en la detección de las necesidades entre otras (Parra 2010)

La importancia de conocer el estado nutricional del paciente desde el ingreso supone poco esfuerzo desde el punto de vista analítico y de recursos pudiendo aportar valiosa información a los clínicos. Son determinaciones que se pueden realizar en una analítica solicitada por vía urgente y en cuanto al coste económico es asumible siendo la determinación de albúmina y colesterol un costo en torno a 0,60 euros.

Se determina albúmina, colesterol y prealbúmina. Los valores en los pacientes de estudio muestran niveles inferiores a los rangos de referencia establecidos en nuestro Laboratorio.

La razón de la inclusión de prealbúmina a pesar de ser un parámetro no disponible para determinar en el laboratorio de Urgencias es debido a que se trata de un marcador de desnutrición precoz, lo que sirve para apoyar el resultado de estado de desnutrición de los pacientes del estudio.

En nuestro estudio, la PSP es el marcador que mejor permite distinguir entre el shock séptico y sepsis grave aunque en otros estudios es la PADM la que presenta buena capacidad para la diferenciación de pacientes con sepsis y con shock séptico, superior a APACHE II pero inferior a SOFA. (Angeletti 2015).

Se ha considerado que la sepsis severa era igual a la sepsis con disfunción orgánica. El shock séptico incluye, además, hipotensión resistente a

la reanimación con líquidos y/o hiperlactatemia. Cuando se habla de sepsis no distinguimos entre sepsis severa o shock séptico en pacientes (Vincent 2013)

## Valor diagnóstico de los biomarcadores a estudio

La PCR es el marcador clásico de uso pero presenta elevada inespecificidad. La asociación entre PCT y sepsis fue descrita por primera vez en el año 1993, por lo que ya son más de 20 años de uso. Desde entonces, se ha ido empleando para diferenciar las infecciones bacterianas de los SIRS con mayor especificidad que la PCR (Angeletti 2013).

La PCT se muestra como el más eficiente gracias a su cinética y el óptimo para el diagnóstico precoz de infección bacteriana. Para realizar la evaluación de la eficiencia del diagnóstico de shock séptico y sepsis severa, se utiliza como regla de oro el informe de alta para confirmar la patología tanto en casos como en controles.

Los resultados obtenidos para la procalcitonina en cuanto al valor diagnóstico son similares a los publicados por otros estudios (Angeletti 2015)

La novedad aportada por nuestro estudio es la comparación con la PCR y además con otros marcadores más novedosos como PSP y PADM en pacientes ingresados en UCI sin distinción del origen de la sepsis.

En cuanto al resto de marcadores en estudio, tanto PCR como PSP deberían usarse en combinación a la PCT o bien como un primer escalón en la determinación ya que poseen menor AUC que PCT.

Se debe destacar que las AUC de los biomarcadores obtenidas son más altas que las de otros estudios (Pizzolato 2014, Romualdo 2014) podría deberse a que el estudio se realizó exclusivamente en pacientes ingresados en la UCI, que reunían criterios de sepsis grave o shock séptico según la SSC.

Según los resultados en los pacientes de estudio, la PADM no presenta capacidad diagnóstica debido al menor valor de su AUC. En el estudio de Angeletti 2015, se indica que las citoquinas con valor importante en el diagnóstico de sepsis son IL-6 y el TNF- alfa y es su asociación con PCT la que tiene una mayor probabilidad, en lugar de la asociación de PCT y PADM.

Otro de los aspectos destacables e independiente del valor diagnóstico que presenta es el caso de la PCT. Su determinación muestra una utilidad adicional ya que los resultados obtenidos sugieren que permite añadir información relevante como la capacidad para orientar hacia el tipo de germen responsable de la sepsis.

En nuestro estudio, E.coli es el microorganismo Gram negativo que presenta una concentración de procalcitonina más elevada, siendo también el más frecuentemente aislado en los hemocultivos (Angeletti 2015).

## **Valor pronóstico de los biomarcadores a estudio**

Cabe destacar la escasa experiencia de la PADM en pacientes sépticos de cualquier origen ya que su uso en los últimos años se ha centrado como marcador pronóstico y de estadiaje en la neumonía adquirida en comunidad (NAC) (Bereciartua 2011).

Este marcador ha demostrado desempeñar un papel decisivo en la inducción de la circulación hiperdinámica durante las primeras etapas de la sepsis, siendo este aspecto muy destacable en cuanto a que apoya su valor como marcador pronóstico de un paciente crítico.

Por tanto, la PADM se puede convertir en un indicador adicional de pronóstico para la evaluación del riesgo individual en shock séptico, así como una herramienta útil para la estratificación del paciente (De la Torre 2016).

Los niveles de PADM medidos a la llegada del paciente correlacionan bien con la mortalidad de los pacientes con shock séptico (De la Torre Prados 2016) al igual que en nuestro estudio.

El hecho de que los niveles de PADM descienden de forma más rápida que la PCR (Oncel 2012) sugiere que debe ser usado en combinación con otros marcadores para el seguimiento en pacientes sépticos.

Otros autores (Masson 2014) proponen a la PSP como mejor marcador pronóstico en combinación con la escala SOFA que la PCT pero los resultados de nuestro estudio indican que la PSP no presenta valor pronóstico.

Por otra parte, otro marcador que en el estudio resulta estadísticamente significativo es el lactato pero no puede incluirse en el modelo de regresión logística debido a su distribución claramente sesgada entre pacientes críticos.

Otra consideración a tener en cuenta es la coexistencia de niveles elevados de PADM y lactato junto a niveles bajos de colesterol y albúmina



podría considerarse como un factor de riesgo combinado de aparición de éxitus dado que se observó en todos los pacientes que fallecieron.

Al no existir solapamiento entre los cuatro biomarcadores, no es posible realizar correlaciones entre ellos. Este hecho permite corroborar que presentan distinto mecanismo bioquímico en el proceso séptico y se debería evaluar su papel específico mediante nuevos estudios que permitan esclarecerlo.

A la vista de los resultados obtenidos se puede resumir en que cada marcador tiene distintas aplicaciones en el manejo del paciente séptico y la información aportada por la PCT, PSP y PCR en las primeras 24h es complementaria y de gran utilidad para establecer un correcto diagnóstico tanto en la sepsis grave como en el shock séptico en las Unidades de Cuidados Intensivos y es la PADM el marcador elegido para valorar el pronóstico del paciente.

Por tanto, una de las mejoras del proceso asistencial del paciente séptico desde el punto de vista del laboratorio podría ser la inclusión de un perfil específico de sepsis en el que se incluyera tanto la PCT como la PADM con el objetivo que desde la primera analítica que se le realice al paciente se pudiera tener en cuenta el pronóstico. Actualmente, sólo se dispone de PCT como determinación urgente debido a lo que se necesitaría además de tener en cuenta el elevado valor pronóstico de PADM realizar el correspondiente estudio de coste-efectividad que apoye la incorporación de una nueva determinación.

## **Limitaciones del estudio**

El presente estudio es una primera aproximación a la utilidad de cuatro marcadores de sepsis para el manejo de pacientes críticos de nuestro hospital y por tanto, con una validez interna. Sería necesario efectuar otros estudios de carácter multicéntrico para que se confirmase la utilidad y validez externa de los cuatro marcadores mencionados y poder así asignarles un nivel elevado de evidencia científica, en cuanto a su valor diagnóstico y pronóstico.

## **Posibilidades de futuro**

Todavía quedan interrogantes por resolver en cuanto a los pacientes sépticos y gracias a los rápidos avances en investigación clínica quizás en un futuro no muy lejano todas estas dudas serán dilucidadas pero quizás surjan otras. Por este motivo, el Laboratorio clínico es un pilar esencial en la medicina actual, tanto en la prevención como en el diagnóstico, pronóstico y monitorización de la sepsis y el cambio hacia la medicina personalizada augura un papel más relevante del Laboratorio en el futuro próximo.

## CONCLUSIONES



## 6. CONCLUSIONES

Del análisis pormenorizado de los resultados obtenidos hemos extraído las siguientes conclusiones:

- La PCT muestra un valor diagnóstico superior al resto de los marcadores estudiados en cuanto a sepsis grave y shock séptico a las 24h de ingreso, por lo que sería el marcador ideal de diagnóstico de sepsis. La PSP tiene un valor diagnóstico similar a la PCR mientras que la PADM es el marcador con menor valor diagnóstico.
- La PADM presenta un mayor valor pronóstico, especialmente en los pacientes con shock séptico. Además, mejora notablemente la eficacia del valor pronóstico de la escala APACHE-II si se usan conjuntamente.
- La PSP permite distinguir entre shock séptico y sepsis grave mientras que la PCT puede orientar hacia el tipo de bacteria más probable causante del cuadro séptico.
- La coexistencia de niveles elevados de PADM y lactato junto a niveles bajos de colesterol y albúmina podría considerarse como un factor de riesgo combinado de aparición de éxitus dado que se observó en todos los pacientes que fallecieron.
- El uso conjunto de las determinaciones de PCT, de PADM y quizá de PSP pueden mejorar considerablemente el manejo de los pacientes sépticos desde la perspectiva del diagnóstico o de la supervivencia respectivamente.



## **BIBLIOGRAFIA**





## 8. BIBLIOGRAFIA

- American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
- Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, Largo E, Nogales L, Muñoz MF et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J Infect.* 2015 Jul; 71(1):136-9.
- Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and Mid-Regional proadrenomedullin Test Combination in Sepsis Diagnosis. *Clin Chem Lab Med.* 2013 May;51(5):1059-67.
- Angeletti S, Dicuonzo G, Fioravanti M, De Cesaris M, Fogolari M, Lo Presti A, Ciccozzi M, De Florio L. Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and Cytokines Measurement in Sepsis Diagnosis: Advantages from Test Combination. *Dis Markers.* 2015;2015:951532.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1303-10.
- Aznar-Oroval E, Sánchez-Yepes M, Lorente-Alegre P, San Juan-Gadea MC, Ortiz-Muñoz B, Pérez-Ballesteros P, Picón-Roig I, Maíquez-Richart J. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin 8, interleukin 6, and C-reactive protein for detecting bacteremia and fungemia in cancer patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 May;28(5):273-7
- Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin.* 2000 Apr;16 (2):179-92.
- Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care.* 2014 Sep 5;18 (5):507

- Ben Abdelhanin M, Rodríguez Fraga O,AlcaideMartínM.J.Proadrenomodulina: biomarcador de utilidad en el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Taller del Laboratorio Clínico 2012/2013, tema 6, 809-822.
- Bereciartua Urbieta, E, Mar Medina C, Capelastegui Sáiz A, España Yandiola P.P, Ajuria Morentín I, Vrotsou K. Proteína C reactiva, procalcitonina y proadrenomedulina en la evolución de neumonías hospitalizadas.Rev Lab Clin.2011;4 (1):23-29.
- Bloos F,Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. Virulence. 2014 Jan; 5(1):154-60.
- Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. Intensive Care Med. 2003 Sep;29(9):1464-71
- Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. Pharmacoeconomics. 2004;22(12):793-813.
- Castellanos-Ortega Á, Suberviola B, García- Astudillo L, Holanda M, Ortiz F, Llorca J et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasiexperimental study. Crit Care Med. 2010 Apr;38(4):1036-43
- Chen Y, Li CS. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED. Am J Emerg Med. 2013 Jul; 31(7):1017-21.
- De la Torre MV, García A, Enguix A, Mayor M, Nieto M, García A. Mid-regional pro-adrenomedullin as prognostic biomarker in septic shock.Minerva Anesthesiol. 2016 Jul; 82 (7): 760-6
- De la Torre Prados, MV. Proceso asistencial integrado en la sepsis grave. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Sevilla. 2010 ISBN: 978-84-693-5154-3.
- Deliberato R, Marra A, Sanches P, Dalla Valle Martino M, dos Santos Ferreira C, Pasternak J et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013 Jul; 76(3):266-71.

- Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39 (2):165-228.
- Dimopoulos G, Koulenti D, Blot S, Sakr Y, Anzueto A, Spies C, Violán JS, Kett D, Armaganidis A, Martin C, Vincent JL; Critically ill elderly adults with infection: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care study. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Dec; 61(12):2065-71.
- Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2012 Dec;18 (6):891-897.
- Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2014 Jan; 20(1):30-34.
- Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, García-De La Torre A, De La Torre Prados MV. Usefulness of Several Biomarkers in the Management of Septic Patients: C-Reactive Protein, Procalcitonin, Presepsin and Mid-Regional pro-Adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Jan;54(1):163-8.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, Honrubia T, Algorta A, Bustos A, García G, Diaz-Regañón IR, de Luna RR. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* 2007 May;35(5):1284-9.
- Fernández Sánchez L, López García L, Ortega de Heredia D, Cuadrado Cenxual M.A. Marcadores Biológicos de sepsis e inflamación. Curso Formación Continuada Asociación Española de Biopatología Médica 2010-2011. Madrid: AEPM; 2010:383.
- Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin.* 2009 Jan;25(1):83-101.
- González Moral M.L, Monsalve Naharro J.A. Alteraciones endocrinas asociadas a sepsis. Curso Formación Continuada Asociación Española de Biopatología Médica 2013-2014. Madrid: AEPM; 2013: 280-281.

- Guevara Ramírez P, Díaz García R, Galán Ortega A et al. Lactato: utilidad clínica y recomendaciones para su medición. Comisión Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica de la SEQC.
  - Hall MJ, Levant S, Defrances CJ. Trends in inpatient hospital deaths: national hospital discharge survey, 2000-2010. NCHS Data Brief. 2013 Mar(118):1-8.
  - Halpern NA, Pastores SM. Critical care medicine in the United States 2000-2005: an analysis of bed numbers, occupancy rates, payer mix, and costs. Crit Care Med. 2010 Jan;38(1):65-71.
  - Haupt TH, Petersen J, Ellekilde G, Klausen HH, Thorball CW, Eugen-Olsen J, Andersen O. Plasma suPAR Levels Are Associated with Mortality, Admission Time, and Charlson Comorbidity Index in the Acutely Admitted Medical Patient: A Prospective Observational Study. Crit Care. 2012 Jul 23;16(4):R130.
  - Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, Valentin T, Leitner E, Seeber K, Zollner-Schwetz I, Krammer W, Prüller F, Grisold AJ, Krause R. Diagnostic Accuracy of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) for Prediction of Bacteremia in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. Clin Biochem. 2013 Feb;46(3):225-9.
- [http://img.en25.com/Web/ThermoFisherCorporate/ifu\\_829.050\\_es\\_brahms-kryptor-mr-proadm.pdf](http://img.en25.com/Web/ThermoFisherCorporate/ifu_829.050_es_brahms-kryptor-mr-proadm.pdf) [consultada 27 noviembre 2016]
- <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/huvvhospital/centros-del-area-hospitalaria> [consultada 22 noviembre 2016]
- <http://www.samiuc.es/index.php/calculadores-medicos/calculadores-de-evaluadores-pronosticos/sofa-score.html> [consultada 10 noviembre 2016]
- [http://www.sati.org.ar/files/sepsis/poster1\\_final.pdf](http://www.sati.org.ar/files/sepsis/poster1_final.pdf) consultada 22 noviembre 2016)
- <http://www.semicyuc.org/temas/semicyuc/comunicados-oficiales/la-sepsis-acaba-con-la-vida-de-una-persona-cada-cuatro-segundos> [consultada 2 noviembre 2016]
- <http://www.semicyuc.org/temas/semicyuc/comunicados-oficiales/la-sepsis-acaba-con-la-vida-de-una-persona-cada-cuatro-segundos>

- Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, Bouza C, Sarría-Santamera A. Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study. *Med Intensiva*. 2006 Jun-Jul;30(5):197-203
- protein as diagnostic and prognostic biomarkers of infection or sepsis in patients presenting to emergency department. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Oct;52(10):1465-72
- Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Mar;32(3):177-90.
- Julián-Jiménez A, Palomo de Los Reyes MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein in community-acquired pneumonia in the emergency department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Nov;28(9):666-7
- Kim JH, Seo JW, Mok JH, Kim MH, Cho WH, Lee K, Kim KU, Jeon D, Park HK, Kim YS, Kim HH, Lee MK. Usefulness of Plasma Procalcitonin to Predict Severity in Elderly Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Tuberc Respir Dis* . 2013 May;74(5):207-14.
- King E, Bauzá G, Mella J, Remick D. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab Invest*. 2013;94 (1):4-12.
- Kip MM , Kusters R, IJzerman MJ, Steuten LM. A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis. *J Med Econ*. 2015 Jul 20:1- 10.
- Koch A, Tacke F. Risk stratification and triage in the emergency department: has this become 'suPAR' easy? *J Intern Med*. 2012 Sep; 272 (3):243-246.
- Layios N, Lambermont B, Canivet JL, Morimont P, Preiser JC, Garweg C, Ledoux D, Fripiat F, Piret S, Giot JB, Wiesen P, Meuris C, Massion P, Leonard P, Nys M, Lancellotti P, Chapelle JP, Damas P. Procalcitonin Usefulness for the Initiation of Antibiotic Treatment in Intensive Care Unit Patients. *Crit Care Med*. 2012 Aug;40(8):2304-9.

- Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in a emergency department. *Crit Care*. 2013 Oct; 17(5):R244.
- Loza Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodríguez Creixems M. Hemocultivos. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2-7.
- Magrini L, Gagliano G, Travaglino F, Vetrone F, Marino R, Cardelli P et al. Comparison between white blood cell count, procalcitonin and C reactive
- Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis*. 1991 May;163(5):937-45.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
- Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Jun;10(6):701-6.
- Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, Fumagalli R, Mauri T, Isgrò S, Fanizza C, Romero M, Tognoni G, Latini R, Gattinoni L. Presepsin (soluble CD14 Subtype) and Procalcitonin Levels for Mortality Prediction in Sepsis: Data from the Albumin Italian Outcome Sepsis Trial. *Crit Care*. 2014 Jan ;18(1):R6.
- Meisner M. Procalcitonina – Diagnóstico bioquímico y clínico. 1º edición. Bremen: Uni –Med 2011, páginas 8, 36,38 ISBN 978-3-8374-1257-4
- Moretti D1, Ramírez MM, Settecase CJ, Bagilet DH, Quaglino MB. Usefulness of procalcitonin upon admission to Intensive care in the diagnosis and prognosis of sepsis. *Med Intensiva*. 2013 Apr;37(3):156-62
- Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 Sep;23(3):485-501.
- Moss M. Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15;41 Suppl 7:S490-7.

- Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Oct;24 Suppl 2:12-4.
- Oncel MY, Dilmen U, Erdevi O, Ozdemir R, Calisici E, Yurttutan S, Canpolat FE, Oguz SS, Uras N. Proadrenomedullin as a Prognostic Marker in Neonatal Sepsis. *Pediatr Res.* 2012 Nov;72(5):507-12
- Opal S, Van der Poll, T. Biomarkers of host response: Diagnostic Purposes. Bille J, Bringer M-A, Brun-Buisson C, Jaton K, Kumar A, M.Levy M, Masur H, Opal S, Orenstein A, Palencia E, Prod'homme G, Reinhart K, Sakr Y, Sansonetti P, Schorr C, Van der Poll T, Vincent J.L, Wunderink R. *Sepsis handbook : Early diagnosis of sepsis.* 2º Edición. Marcy l'Étoile: Ediciones Biomerieux; 2009:23.
- Opal SM. The evolution of the understanding of sepsis, infection, and the host response: a brief history. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011 Mar;23(1):1-27.
- Opal SM. The Current Understanding of Sepsis and Research Priorities for the Future. *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):1-3.
- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med.* 2003 Sep;31(9):2332-8.
- Piacentini E, Ferrer R. Severe sepsis and septic shock: Everything done, everything to be done. *Med Intensiva.* 2012 May; 36 (4):245-6.
- Pierrakos C, Vincent J. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care.* 2010;14 (1):R15.
- Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, Lucchiari M, Manetta T, Lupia E, Mengozzi G, Battista S. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Oct;52(10):1395-400.
- Reactivo de Presepsina: Pathfast®. Mitsubishi Chemical Medicine Corporation. Shibaura, Minato-Ku, Japon; 2011.
- Reactivo de Procalcitonina: Vidas ®. Biomerieux. Marcy –L'Étoile, Francia; 2010.



- Reactivo de Proteína c Reactiva: Dimension RXL®. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Frimley Camberley, Reino Unido; 2010.
- Reinhart K, Bauer M, Riedemann N.C, Hartog C. New approaches to sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. Clin Microbiol Rev. 2012 Oct; 25(4):609-34.
- Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. J Clin Invest. 2003 Aug;112(4):460-7.
- Sakr Y, Reinhart K. Biomarkers of host response: Diagnostic Purposes. Bille J, Bringer M-A, Brun-Buisson C, Jaton K, Kumar A, M.Levy M, Masur H, Opal S, Orenstein A, Palencia E, Prod` Hom G, Reinhart K, Sakr Y, Sansonetti P, Schorr C, Van der Poll T, Vincent J.L, Wunderink R. Sepsis handbook : Early diagnosis of sepsis. 2º Edición. Marcy l` Etoile: Ediciones Biomerieux; 2009:95.
- Samraj R, Zingarelli B, Wong H. Role of biomarkers in sepsis care. Shock. 2013 Nov;40(5):358-65
- Servicio Andaluz de Salud. Estadísticos andaluces de los grupos relacionados por el diagnóstico: Andalucía 2013 [Internet] Sevilla: Junta de Andalucía, Servicio Andaluz de Salud; 2014 [citado 15 noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=.../publicaciones/datos/595/pdf/EstadisticosAndalucesGruposRelacionadosDiagnosticoCMBDA2013.pdf>
- Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Endo S, Okamura Y. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. J Infect Chemother. 2011 Dec;17(6):764-9.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.



- Sridharan P, Chamberlain R. The Efficacy of Procalcitonin as a Biomarker in the Management of Sepsis: Slaying Dragons or Tilting at Windmills? *Surg Infect (Larchmt)*. 2013 Dec; 14(6):489-511.
- Suarez D, Ferrer R, Artigas A, Azkarate I, Garnacho-Montero J, Goma G, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med*. 2011 Mar;37(3):444-52.
- Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2013;39 (11):1945-1952.
- Travaglino F, De Berardinis B, Magrini L, Bongiovanni C, Candelli M, Silveri NG, Legramante J, Galante A, Salerno G, Cardelli P, Di Somma S. Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid Regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in Risk Stratification of Critically Ill Febrile Patients in Emergency Department (ED). A Comparison with APACHE II Score.*BMC Infect Dis*. 2012 Aug 8;12:184.
- Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, Morello F, Lupia E, Moiraghi C, Mengozzi G, Battista S. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013 Jul 30;17(4):R168.
- Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, Rintala EM. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in Patients with Suspected Infection in the Emergency Room: A Prospective Cohort Study. *J Intern Med*. 2012 Sep;272(3):247-56
- Vidal Acuña M.R. Hemocultivos en el diagnóstico microbiológico de enfermedades infecciosas: procedimientos, utilidad y aislamientos más frecuentes. Programa de Formación Continuada a Distancia 2011. AEFA. 1-15
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344-53.

- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009 Dec 2; 302(21):2323-9.
- Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G. Chronic medical conditions and risk of sepsis. PLoS One. 2012; 7(10):e48307
- Zhao Y, Li C, Jia Y. Evaluation of the Mortality in Emergency Department Sepsis Score Combined with Procalcitonin in Septic Patients. Am J Emerg Med. 2013 Jul;31(7):1086-91.

## PUBLICACIONES



## **9. PUBLICACIONES**

Avalan la tesis las siguientes publicaciones en revistas de impacto y comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.

- Enguix Armada A, Escobar Conesa R, García de la Torre A, De la Torre Prados M.V Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C- reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin Clin Chem Lab Med. 2015 Jun 17; 243

Comunicaciones en Congresos Nacionales:

- Octubre 2015. "Propuesta de análisis coste-efectividad de proadrenomedulina para el pronóstico de sepsis en las Unidades de Cuidados Intensivos." R. Escobar Conesa, A. Enguix Armada, M.V De La Torre Prados. IX Congreso Nacional de Laboratorio Clínico. Madrid
- Octubre 2013. "Correlación suero - plasma en la medida de presepsina en pacientes sépticos de UCI" R. Escobar Conesa, A. García De La Torre, M. Navarrete Carmona. VII Congreso Nacional de Laboratorio Clínico. Bilbao.
- Octubre 2012. "Desarrollo e implantación de un protocolo para racionalizar la demanda de procalcitonina" R. Escobar Conesa, Á. García De La Torre, S. Blanco Martín. VI Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. Barcelona.

Comunicaciones en Congresos Internacionales:

- Junio 2015. "Usefulness of the determination of Procalcitonin as a predictor of the outcome in the septic process" A. Enguix Armada, R.Escobar Conesa, M.V De La Torre Prados. 21 st IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 21-25 June 2015. Paris. France.
- Marzo 2015 "Prognosis value of biomarkers in severe sepsis and septic shock". MV De La Torre Prados, A. García De La Torre, R.Escobar Conesa, J

Pérez Vacas, A Puerto Morlán, E. Cámara Sola, A. García Alcántara. 35 th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Bruselas. Bélgica.

- Octubre 2014. "Presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis of sepsis compared with C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT)" A. Enguix, R.Escobar Conesa, IM Castro-Vega, M.V. de la Torre Prados. 3rd EFLMUEMS Congress Laboratory Medicine at the Clinical Interface. Liverpool.

-Septiembre 2014. "Accuracy prognostic using presepsin and proadrenomedullin in critically septic patients". M.V. de la Torre Prados, A. García de la Torre, R. Escobar Conesa, C. Trujillano Fernández, A. Enguix Armada. ESICM LIVES 2014. 27th Annual Congress. Barcelona.

Enguix Armada A, Escobar Conesa R, García de la Torre A, De la Torre Prados M.V **Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C- reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin** Clin Chem Lab Med. 2015 Jun 17; 243

The screenshot shows the PubMed interface. At the top, there's a search bar with 'Escobar Conesa, Rocio' entered. Below the search bar, the article title is displayed: 'Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin.' The authors listed are Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, Garcia-De-La-Torre A, De-La-Torre-Prados MV. The abstract text is visible, detailing the background, methods, results, and conclusions of the study. On the right side, there are links for 'Full text links', 'Save items', and 'Similar articles'.

**Format:** Abstract ▾

**Send to ▾**

**Full text links**

**Save items**

**Similar articles**

**Abstract**

**BACKGROUND:** Our objective is to analyze whether the combination of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), presepsin or SCD14-ST and mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) measured in the first 24 h from ICU admission allowing a better management of septic patients (diagnostic and prognostic) both in severe sepsis (SS) and septic shock (SSh).

**METHODS:** Cohort study of 388 patients admitted in the ICU during 12 months of whom 142 were controls. Biomarkers were measured through immunoluminometric assays in samples of serum or plasma within the first 24 h after admission. Data were evaluated with non-parametric statistics bivariate, ROC curve analysis for diagnostic evaluation and multivariate analyses for survival analysis.

**RESULTS:** In the analyzed cohort, 61.8% of patients were males, mean age: 63 years range (18-90) and 67.8% in controls mean age: 63 years, range (39-91). PCT showed the highest area under the curve (AUC) (0.969) as compared with the rest of biomarkers ( $p < 0.01$ ). PCT also enabled the difference between Gram-positive or Gram-negative bacteria to be determined. The AUCs for CRP (0.922) and presepsin (0.948) showed a similar diagnostic value. In cases of SSh, the AUC of presepsin experienced a noticeable increase ( $p < 0.0001$ ). MR-proADM showed a better prognostic value ( $p = 0.00022$ ) particularly in cases of SSh ( $p = 0.00001$ ) increasing along with the APACHE-II score.

**CONCLUSIONS:** PCT, MR-proADM and presepsin are complementary markers that could be of great help in the management of septic patients when they are measured in the first 24 h after ICU admission.

PMID: 26083269 DOI: 10.1515/oxfor-2015-0243  
[PubMed - indexed for MEDLINE]

## Comunicaciones en Congresos Nacionales:

**Octubre 2015. “Propuesta de análisis coste-efectividad de proadrenomedulina para el pronóstico de sepsis en las Unidades de Cuidados Intensivos.”** R. Escobar Conesa, A. Enguix Armada, M.V De La Torre Prados. IX Congreso Nacional de Laboratorio Clínico. Madrid



### CERTIFICADO PARTICIPACIÓN

La Presidenta del Comité Científico del  
IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico

CERTIFICA QUE:

R. Escobar Conesa, A. Enguix Armada, M.V. De La Torre Prados

han presentado la comunicación Poster:

**“PROPUESTA DE ANÁLISIS COSTE - EFECTIVIDAD DE  
PROADRENOMEDULINA PARA EL PRONÓSTICO DE SEPSIS EN LAS  
UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS”**

en el IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, celebrado en Madrid del 7 al 9 de  
octubre de 2015

Y para que conste se expide el presente certificado en Madrid,  
a 9 de octubre de 2015.

Dra. Iratxe López Pelayo  
Presidenta del Comité Científico



543



- Octubre 2013. **“Correlación suero - plasma en la medida de presepsina en pacientes sépticos de UCI”** R. Escobar Conesa, A. García De La Torre, M. Navarrete Carmona. VII Congreso Nacional de Laboratorio Clínico. Bilbao.

**VII CONGRESO NACIONAL  
DEL LABORATORIO CLÍNICO**  
23 / 25 Octubre 2013

Palacio de Congresos  
Euskalduna Jauregia

**Bilbao**



## CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

La Presidenta del Comité Científico del  
VII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico

### CERTIFICA QUE:

R. Escobar Conesa, A. García De La Torre, M. Navarrete Carmona, A. Enguix Armada

han presentado la comunicación PÓSTER:

**“ CORRELACIÓN SUERO – PLASMA EN LA MEDIDA DE PRESEPSINA EN PACIENTES  
SÉPTICOS DE UCI.”**

en el VII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, celebrado en Bilbao del 23 al 25 de  
octubre de 2013.

Y para que conste se expide el presente certificado  
en Bilbao, el 25 de octubre de 2013.

**Dra. Concepción Alonso Cerezo**  
Presidenta del Comité Científico

583



Asociación Española de Especialistas en Medicina

- Octubre 2012. **“Desarrollo e implantación de un protocolo para racionalizar la demanda de procalcitonina”** R. Escobar Conesa, Á. García De La Torre, S. Blanco Martín. VI Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. Barcelona.



## CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

El Presidente del Comité Científico del VI Congreso Nacional del Laboratorio Clínico

### CERTIFICA QUE:

**R. Escobar Conesa, Á. García De La Torre, S. Blanco Martín, M.V. De La Torre Prados**

han presentado la comunicación PÓSTER

**“DESARROLLO E IMPLANTACIÓN DE UN PROTOCOLO PARA RACIONALIZAR LA DEMANDA DE PROCALCITONINA”**

en el VI Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, celebrado en Barcelona del 23 al 25 de octubre de 2012.

Y para que conste se expide el presente certificado en Barcelona, el 25 de octubre de 2012.

**Dr. José Luis Bedini**  
Presidente del Comité Científico

812



## Comunicaciones en Congresos Internacionales:

- Junio 2015. **“Usefulness of the determination of Procalcitonin as a predictor of the outcome in the septic process”** A. Enguix Armada, R. Escobar Conesa, M.V. De La Torre Prados. 21 st IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 21-25 June 2015. Paris. France.

Poster Abstracts – EuroMedLab Paris 2015 – Paris, 21-25 June 2015 • DOI 10.1515/edim-2015-5013  
Clin Chem Lab Med 2015; 53, Special Suppl, pp S1 – S1450, June 2015 • Copyright © by Walter de Gruyter • Berlin • Boston 5523

Critical care, emergency medicine, blood gases, POCT

M354

### USEFULNESS OF THE DETERMINATION OF PROCALCITONIN AS A PREDICTOR OF THE OUTCOME IN THE SEPTIC PROCESS

A. Enguix Armada<sup>1</sup>, R. Escobar Conesa<sup>1</sup>, M.V. De La Torre Prados<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga). Spain.

#### BACKGROUND-AIM

Sepsis is one of the leading causes of mortality in critically ill patients. Procalcitonin (PCT) is a high diagnostic value marker of sepsis and is, therefore, the most widely used in managing septic patients, in the follow-up of antibiotic treatment and subsequent withdrawal, but its usefulness based on the prognostic value gives rise to controversy. The aim of this study was to evaluate whether the measurement of PCT 24 and 48 hours after the admission, or the difference between both measurements, is able to prognosticate the patient's outcome.

#### METHODS

76 patients diagnosed with serious sepsis or septic shock were analyzed according to the Surviving Sepsis Campaign criteria, admitted in the Intensive Care Unit, whose PCT was measured 24 and 48 hours after the admission. The average age of the patients is 64.2 (18-85), 58.3% are men.

The measurement of PCT was performed using a chemiluminescent assay on Minividas®

The descriptive and comparative statistical analysis was performed using the statistical software packages Statistica® Stat Soft Inc 7.1 and MedCalc® 9.2.1.0.

#### RESULTS

After applying the U-Mann Whitney test, no significant differences are obtained ( $p>0.01$ ) regarding the prognostic value of the measurement of procalcitonin after 24 and 48 hours, as well as in the existing increase between both measurements.

#### CONCLUSION

The quantification of PCT after 48 hours as much as after 24 hours has no prognostic value.

Unauthenticated  
Download Date | 6/26/15 7:44 AM

- Marzo 2015 “**Prognosis value of biomarkers in severe sepsis and septic shock**”. MV De La Torre Prados, A. García De La Torre, **R.Escobar Conesa**, J Pérez Vacas, A Puerto Morlán, E. Cámara Sola, A. García Alcántara. 35 th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Bruselas. Bélgica.

Critical Care 2015, Volume 19 Suppl 1  
http://ccforum.com/supplements/19/S1

524

**P66**  
**Neutrophil to lymphocyte count ratio performs better than procalcitonin as a biomarker for bacteraemia and severe sepsis in the emergency department**  
L.L. Ljungström<sup>1</sup>, O. Karlsson<sup>1</sup>, A. Pernestig<sup>2</sup>, R. Andersson<sup>1</sup>, G. Jacobsson<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Skövde Hospital Skövde, Sweden; <sup>2</sup>School of Biosciences, University of Skövde, Sweden; <sup>3</sup>Institute of Biosciences, Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Sweden  
Critical Care 2015, 19(Suppl 1):P66 (doi: 10.1186/cc14146)

**Introduction** The objective of this study was to evaluate the neutrophil to lymphocyte count ratio (NLCR) versus procalcitonin (PCT) in diagnosing bacteraemia in the emergency department (ED). The NLCR is a biomarker that appears early in the course of the acute inflammatory response and reaches maximum levels within 4 hours after onset. An elevated NLCR has been shown to correlate to bacteraemia at a cutoff level of >10 [1]. It is rapidly analyzed on a full blood cell count at low cost. The lowest recommended cutoff level for PCT is <0.5 ng/ml.  
**Methods** We randomly chose 425 patients from a 9-month epidemiologic study on the incidence of community-onset severe sepsis and septic shock in western Sweden 2011 to 2012. In total, 207 had severe sepsis and 218 had sepsis, mean age 71.2 versus 64.2 years; males 51%. Sampling was made on arrival in the ED. The NLCR was analyzed immediately, PCT later on plasma frozen at -80°C. A total of 122/425 patients had bacteraemia, 72 (35%) in the severe sepsis group versus 50 (23%) in the sepsis group. Most common findings were *Escherichia coli* (n = 33), *Staphylococcus aureus* (n = 24), streptococcal spp. (n = 33) and other enterobacteriaceae spp. (n = 17).  
**Results** The NLCR shows significantly higher sensitivity than PCT at recommended cutoff levels for bacteraemia. Interestingly, this is true even for all 207 patients with severe sepsis, irrespective of bacteraemia or not. Sensitivity figures with 95% confidence intervals: bacteraemia (n = 122): NLCR 80% (0.73 to 0.87) versus PCT 66% (0.58 to 0.75), P = 0.01; severe sepsis with bacteraemia (n = 72): NLCR 85% (0.77 to 0.93) versus PCT 70% (0.59 to 0.81), P = 0.03; and severe sepsis but no bacteraemia (n = 135): NLCR 71% (0.65 to 0.77) versus PCT 61% (0.54 to 0.68), P = 0.03.  
**Conclusion** The NLCR can be used in the ED as a biomarker for bacteraemia as well as severe sepsis and seems to perform as well as or even better than PCT in this setting. Rapid response, low cost and no need for extra sampling make it useful as a screening tool.

**References**  
1. de Jager et al. Crit Care. 2010;14:R192.

**P67**  
**Prognosis value of biomarkers in severe sepsis and septic shock**  
MV De La Torre-Prados<sup>1</sup>, A. García-de la Torre<sup>2</sup>, R. Escobar-Conesa<sup>3</sup>, J. Pérez-Vacas<sup>4</sup>, A. Puerto-Morlán<sup>5</sup>, E. Cámara-Sola<sup>6</sup>, A. García-Alcántara<sup>7</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; <sup>2</sup>Puerto Real University Hospital, Puerto Real, Cádiz, Spain  
Critical Care 2015, 19(Suppl 1):P67 (doi: 10.1186/cc14147)

**Introduction** The purpose of the study was to assess the prognosis value of pro-adrenomedullin (pADM), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT), lactate (LT), albumin (ALB), cholesterol (CHOL), white blood cell (WBC) and severity score in patients with severe sepsis or septic shock.

**Methods** A prospective, observational study in adult patients with severe sepsis or septic shock in a polyvalent ICU. Demographics, severity scores (APACHE II and SOFA) and all of the biomarkers were studied within 24 hours from septic shock onset. Descriptive and comparative statistical analysis was performed using the statistical software packages SPSS v.15 and MedCalc® 9.2.1.0.

**Results** We analyzed 246 consecutive episodes of severe sepsis (38%) or septic shock (62%). The 28-day mortality was 36.2%. The profile of dead patients had a significantly higher average age (65 (OR: 75.5 to 57.5) vs. 63 (47 to 72); P < 0.06), APACHE II (27 (22 to 30) vs. 23 (18 to 27); P < 0.001) and SOFA (11 (9 to 12.75) vs. 9 (7 to 10); P < 0.001). CRP (168.4 (106 to 285) vs. 165.4 (87.8 to 275) mg/dl; P = NS), PCT (6.5 (0.94 to 23.8) vs. 5.8 (0.97 to 19.59) ng/ml; P = NS) and WBC 14.7 (9.5 to 21.4) vs. 12.9 (5.5 to 17.5); P = NS) were increased in those who died, but CHOL (102 (75 to 134) vs. 108 (86 to 141) mg/dl; P = NS) had lower values. These

differences were significant in pADM (2.46 (1.21 to 4.89) vs. 1.68 (0.94 to 3.32) nmol/l; P = 0.012), LT (2.6 (1.6 to 3.94) vs. 1.6 (1.2 to 2.43) mmol/l; P < 0.001) and ALB (2 (1.55 to 2.38) vs. 2.22 (1.96 to 2.7) g/dl; P = 0.001).  
**Conclusion** The protein pADM, LT and ALB showed good prognosis accuracy when measured on admission of septic patients to the ICU.

**P68**  
**Differential diagnosis of bacterial from candidal bloodstream infections in ICU patients: the role of procalcitonin**  
E. Angelopoulos<sup>1</sup>, E. Perivolioti<sup>2</sup>, S. Kokkoris<sup>3</sup>, E. Douka<sup>4</sup>, E. Barbouti<sup>5</sup>, P. Tampakaki<sup>6</sup>, C. Vrettou<sup>7</sup>, C. Paschoula<sup>8</sup>, G. Poulakou<sup>9</sup>, S. Zakythinos<sup>10</sup>, C. Routsis<sup>11</sup>  
<sup>1</sup>Evangelismos Hospital, Athens, Greece; <sup>2</sup>Attikon Hospital, Athens, Greece  
Critical Care 2015, 19(Suppl 1):P68 (doi: 10.1186/cc14148)

**Introduction** Early differentiation of bacterial from candidal bloodstream infections (BSIs) in the presence of sepsis or septic shock is crucial because of the need for appropriate treatment initiation. Clinical data, although limited, suggest a role for procalcitonin (PCT) [1-3]. The aim of this study was to investigate a possible association between the etiology of BSIs and the serum PCT levels.

**Methods** ICU patients with clinical and laboratory signs of sepsis or septic shock, with documented BSIs and with both serum PCT and CRP measurements on the day of the positive blood sample (±1 day), were included. Illness severity was assessed by SOFA score on both admission and BSI day. Demographic, clinical, and laboratory data including PCT and CRP levels, as well as the white blood cell (WBC) count on the day of the BSI were recorded. PCT was measured by an electrochemoluminescence analyzer and CRP by the photometric method (Roche, Switzerland).

**Results** A total of 64 ICU patients (mean age 58 ± 18 years, 39 males) with BSIs were included. SOFA score was 9 ± 4 on ICU admission and 8 ± 4 on the day of BSI. In 30 of these patients *Candida* spp. were isolated in blood culture (candidemia group) whereas the remaining 34 had a bacterial etiology of BSI (bacteremia group). Serum PCT concentrations remained within normal ranges in most patients with candidemia whereas a wide range was observed in patients with bacteremia. Mean values of PCT and CRP levels were higher in the bacterial than in the candidemia BSI group: 18.5 ± 33.2 versus 0.73 ± 1.40 ng/ml, P < 0.001 and 17.7 ± 10.3 versus 8.9 ± 8.0 mg/dl, P = 0.001, respectively. There was a significant difference in WBC count between the two groups: 19,460 ± 10,174 versus 11,000 ± 5,440, P < 0.001 for the bacteremia and candidemia BSI group, respectively. A ROC curve analysis of the predictive ability of PCT showed an AUC of 0.79 (P < 0.001). When a cutoff point of 0.40 ng/ml was selected using Youden's J statistic, a low value of PCT had in our sample a negative predictive value of 0.76 and a likelihood ratio (negative) of 0.30.

**Conclusion** A low serum PCT value could be considered as a diagnostic marker in distinguishing between BSIs of candidal or bacterial origin in ICU patients with varying severity of sepsis.

#### References

1. Martini A, et al. J Infect. 2010;60:425.
2. Petrakos GA, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:272.
3. Charles PE, et al. Intensive Care Med. 2006;32:1377.

**P69**  
**Performance of the beta-glucan test and a dynamic prediction rule to identify patients in the ICU at high risk to develop candidemia**  
SA Nouer<sup>1</sup>, AL Colombaro<sup>2</sup>, P Esteves<sup>3</sup>, T Guimarães<sup>4</sup>, F Scapinello<sup>5</sup>, B Gissi de Miranda<sup>6</sup>, F Queiroz-Telles<sup>7</sup>, M Nucci<sup>8</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>2</sup>Federal University of São Paulo, Brazil; <sup>3</sup>Hospital Servidor Público Estadual de São Paulo, Brazil; <sup>4</sup>Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil  
Critical Care 2015, 19(Suppl 1):P69 (doi: 10.1186/cc14149)

**Introduction** Early initiation of antifungal therapy (AFT) improves the outcome in candidemic patients, but empiric AFT is not considered the standard of care.

**Methods** We used a scoring system based on the presence of a central venous catheter and receipt of antibiotics, plus at least two of the



- Octubre 2014. **“Presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis of sepsis compared with C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT)”** A. Enguix, R. Escobar Conesa, IM Castro-Vega, M.V. de la Torre Prados. 3rd EFLMUEMS Congress Laboratory Medicine at the Clinical Interface. Liverpool.

eA284 — Laboratory Medicine at the Clinical Interface, United Kingdom, 7th–10th October, 2014

DE GRUYTER

## Proteins/Enzymes

### W140

#### An enlgMatic paraprotein

SN Cooley, N Wassef

Royal Free London NHS Foundation Trust, Clinical Biochemistry, London, United Kingdom

Capillary zone electrophoresis (CZE) is a sensitive technique used to screen for monoclonal gammopathy when plasma cell dyscrasias are suspected. It is favoured over traditional gel-based electrophoresis due to its high-throughput analysis. We report a case of AL amyloidosis with an IgM Lambda paraprotein not detectable by CZE.

A 78-year-old female presented to A&E at the Royal Free Hospital in 2007 with back pain and pyrexia of unknown origin. Serum protein electrophoresis (SPE) was performed, which showed an IgM Lambda paraprotein of 4 g/L. Since bone marrow examination results were normal, she was monitored in primary care. Two years later she developed proteinuria and underwent a renal biopsy, which revealed AL amyloidosis. She was referred to the National Amyloidosis Centre where she was regularly followed up in clinic.

Her paraprotein remained between 4–7 g/L (2007–2011). In late 2011, our laboratory acquired a Capillarys2™ analyser (Sebia, France) and we switched over to CZE methodology. In June 2012, we received her first sample since changing methods. No paraprotein was detected by CZE, whereas the IgM Lambda was distinctly visible by immunofixation (IFE). As IgM paraproteins tend to polymerise and precipitate, the sample was pre-treated with a chaotropic agent (Fluiddil™) to break down these IgM multimers. Despite pre-treatment, the peak was not detectable by CZE. The sample was re-run using conventional SPE, revealing the IgM Lambda consistent with IFE and previous results.

False negative IgM paraproteins by CZE have previously been reported in the literature. It has been demonstrated that this is due to monoclonal IgM insolubility in CZE alkaline buffer, causing precipitation and failure to migrate through the capillary. This case highlights the importance of laboratory staff awareness of this phenomenon. Our practice is to reflex IFE when turbidimetric measurement of IgM is elevated but no paraprotein is detected by CZE.

### W141

#### Presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis of sepsis compared with C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT)

A. Enguix-Armada, R. Escobar-Conesa, IM Castro-Vega, MV De la Torre-Prados  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

**Introduction:** Presepsin (PSP) or N-terminal sequence of CD14 (sCD14) is the soluble fraction of the receptor for complexes of lipopolysaccharides (LPS) and LPS binding protein (LBP). PSP has been identified as a protein whose levels increase specifically in the blood of sepsis patients. Presepsin is thought to be a new candidate biomarker for diagnosis of sepsis compared with CRP and PCT.

**Objective:** To evaluate the diagnostic value of presepsin as a marker for the diagnosis of sepsis compared with CRP and PCT in the blood of patients admitted in the first 24 hours at the intensive care unit (ICU).

**Methods:** 133 patients consecutively admitted to ICU were enrolled into the study over the period 2013–14, n=81 patients with severe sepsis or septic shock and n=52 patients without sepsis (control patients). Presepsin, PCT and CRP plasma levels were measured in the blood of patients admitted at the first 24 hours in ICU, were measured using an automated immunochemoluminescent assay PATHFAST, immunochemoluminescent assay MINIVIDAS and immunoturbidimetric assay DIMENSION RXL respectively.

**Result:** The areas under the curves (AUC) and 95% Confidence Interval (C.I.) for sensitivity/specificity values for diagnosing sepsis were PCT: AUC 0.986 (95% C.I.: 0.947–0.998), PSP: AUC 0.964 (95% C.I.: 0.914–0.989) y PCR: AUC 0.922 (95% C.I.: 0.860–0.962).

The statistical comparison between the three AUC shows a statistically significant difference between PCT and CRP ( $p = 0.007$ ), but not with the PSP ( $p > 0.05$ ). The optimal cutoff for the PSP was 1.016 pg / mL with Sensitivity = 85.2% and Specificity=96.1%.

**Conclusion:** Presepsin levels appears to be a new biomarker for early diagnosis of sepsis and have comparable performance to procalcitonin.

### W142

#### Lactate, procalcitonin, c-reactive protein, and score APACHE II in septic patients' prognosis

A. Enguix-Armada, R. Escobar-Conesa, IM Castro-Vega, MV De-La-Torre  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

**Background:** APACHE II is a score, based on several clinical and analytical measurements within 24 hours of admission in Intensive Care Unit (ICU). C-Reactive Protein (CRP), Lactate and recently Procalcitonin (PCT), also are biomarkers for the assessment of septic patients. The

Unauthenticated  
Download Date | 10/2/14 6:08 PM

-Septiembre 2014. “Accuracy prognostic using presepsin and proadrenomedullin in critically septic patients”. M.V. de la Torre Prados, A. García de la Torre, R. Escobar Conesa, C. Trujillano Fernández, A. Enguix Armada. ESICM LIVES 2014. 27th Annual Congress. Barcelona.

27th ANNUAL CONGRESS—BARCELONA, SPAIN—27 SEPTEMBER—1 OCTOBER 2014

of patients. Severe coagulopathy ( $n = 5$ ), obstructive hypotrophy ( $n = 7$ ), cardiac output  $< 3.5$  l/min ( $n = 2$ ) and acute renal failure ( $n = 7$ ) were found as potential sources of discrepancy in 16 patients (43 %).

**CONCLUSIONS.** Agreement between therapeutic proposals derived from TO and TPO at bedside was moderate in this population of septic shock patients. Increased agreement after adjustment by experts raises the question of training of intensivists. A substantial proportion of discrepancies may be related to limitations of TO.

**GRANT ACKNOWLEDGEMENT.** French PHRT interregional 2010.

#### 0769 ACCURACY PROGNOSTIC USING PRESEPSIN AND PROADRENOMEDULLIN IN CRITICALLY SEPTIC PATIENTS

M.V. de la Torre-Prados<sup>1</sup>, A. García de la Torre<sup>2</sup>, R. Escobar-Conesa<sup>3</sup>, C. Trujillano-Fernández<sup>4</sup>, A. Enguix-Armada<sup>5</sup>, J. Pantoja-Vázquez<sup>6</sup>, A. Pantoja-Morales<sup>7</sup>, E. Carrión-Sola<sup>8</sup>, A. García-Alcalá<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria/IBIMA Institute, Intensive Care Medicine, Málaga, Spain; <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Clinical Chemistry Department, Cádiz, Spain; <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria/IBIMA Institute, Clinical Chemistry Department, Málaga, Spain

**INTRODUCTION.** Measurement of biomarkers is a potential approach to early prediction of mortality in septic patients.

**OBJECTIVES.** The purpose of this study was to assess the prognostic value of proadrenomedullin (pADM) and presepsin with other routine biomarkers and severity scores in adult patients with severe sepsis or septic shock.

**METHODS.** A single-center prospective observational study was conducted in an adult intensive care unit from January 2012 to June 2013. APACHE II and SOFA scores, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), lactate, procalcitonin and pADM levels, after the onset of severe sepsis or septic shock, were collected. Descriptive and comparative statistical analysis was performed using statistical software packages (SPSS v.15).

**RESULTS.** We analyzed 189 consecutive episodes of severe sepsis (28.3 %) or septic shock (11.3 %). The median age of the patients was 65 (interquartile range, 53-74) years old, 54.4 % were men. The main sources of infection were: respiratory tract (38.2 %), intra-abdominal (32.5 %). The 28-day mortality was 26.6 %. The profile of death patients had a significantly higher average age (68.5 vs. 64 years;  $p = 0.05$ ), as well as clinical severity scores, APACHE II (27 vs. 25,  $p < 0.001$ ) and SOFA (11 vs. 9,  $p < 0.001$ ), areas under the curve (AUC) were 0.77 and 0.71 for APACHE II and SOFA. Biomarkers were increased in PCT (31.42 vs. 8.15 ng/ml;  $p = 0.006$ ), CRP (217.8 vs. 92.3 ng/ml;  $p = 0.001$ ) and procalcitonin (119 vs. 2045 pg/ml;  $p = 0.000$ ). However pADM (254 vs. 130 ng/ml;  $p = 0.001$ ) and lactate (2.01 vs. 1.75 mmol/L;  $p = 0.001$ ) showed significantly higher values, AUCs were 0.7 and 0.68 respectively.

**CONCLUSIONS.** The protein pADM is an important prognostic biomarker of survival after admission to intensive care patients to the ICU. However, prognosis in septic patients has not been demonstrated to be useful in this study. Lactate and pADM (procalcitonin) were not as good as routine scores, APACHE II and SOFA.

**REFERENCES.** Sclavakis S et al. Hospital mortality prognostication in septic using the new biomarkers presepsin and pADM as a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* 2013;19(4):52

#### 0770 PROGNOSTIC EVALUATION OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. PROCALCITONIN CLEARANCE VERSUS DELTA SOFA

J.R. Almeida<sup>1</sup>, D. Molinero<sup>2</sup>, G.J. Torne<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital São Domingos, Intensive Care Unit, São Luís, Brazil; <sup>2</sup>Tringale, Faculty of Paraná, Curitiba, Brazil; <sup>3</sup>Hospital São Domingos, São Luís, Brazil

**INTRODUCTION.** In patients with severe sepsis and septic shock, besides the early institution of therapeutic interventions, it is important that after 24 to 48 h of treatment, one can assess the possible outcome. Studies that evaluated sequential measurements of SOFA correlated these measures with outcome.

Recently, procalcitonin (PCT) has been used as a biological marker of prognosis in severe sepsis and septic shock. Most studies indicate that the predictive value of individual determinations of PCT on mortality is poor. Some studies have shown that serial determinations of PCT correlates with outcome.

**OBJECTIVES.** To compare the clearance of procalcitonin (PCT-c) in the first 24 and 48 h of treatment of severe sepsis and septic shock with another early prognostic marker represented by the  $\Delta$  SOFA 48 h.

**METHODS.** Prospective, observational cohort study conducted in a general intensive care unit including patients with severe sepsis and septic shock. Serum procalcitonin was determined on arrival and after 24 and 48 h. SOFA score was determined on arrival and after 48 h. PCT-c was calculated using the following formula:  $\text{PCT-c} = \frac{\text{PCT}_{24} - \text{PCT}_{48}}{48 - 24}$ , divided by the serum PCT and then multiplied by 100. The  $\Delta$  SOFA 48 h was represented by the difference between the initial and 48 h SOFA score.

**RESULTS.** One hundred and thirty adult patients with severe sepsis and septic shock were studied in an 18 months period. The initial PCT concentration was not significantly different between survivors and non-survivors groups, but the PCT-c 24 h and 48 h were significantly higher in survivors ( $p < 0.0001$ ). The initial SOFA was significantly higher and the  $\Delta$  SOFA 48 h significantly smaller in non-survivors ( $p = 0.01$ ). The AUCROC was 0.68 (95 % CI, 0.56-0.79;  $p = 0.0001$ ) for  $\Delta$  SOFA, 0.36 (95 % CI, 0.08-0.66;  $p < 0.0001$ ) for PCT-c 48 h.

**CONCLUSIONS.** This study showed that both the  $\Delta$  SOFA score 48 h and the clearance of PCT 24 and 48 h are useful markers of prognosis in patients with severe sepsis and septic shock. A decrease in PCT-c in the first 24 h of treatment should alert to maintenance of the appropriate care and adequacy of treatment.

**REFERENCES.** 1. Reis-Rodriguez R, Caldeira J, Reis-Santos J, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Medicina* 2012; 36 (7): 675-80. 2. Almeida JR, Torres GJ, Cavalcanti SBC et al. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir* 2012 Dec; 39 (6): 656-61.

#### 0771 PROGNOSTIC VALUE OF ENDOTAXIN IN SEPTIC SHOCK

A. Riegle<sup>1,2</sup>, L. Kerdjane<sup>3</sup>, N. Beladifene<sup>4</sup>, C. Rousselot<sup>5</sup>, G. Gou<sup>6</sup>, A. Ouyou<sup>1,2</sup>, J. Chappier<sup>1</sup>, R. Pouchot<sup>1</sup>, J.-P. Mira<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>AP-HP, Paris, France; <sup>2</sup>INSERM, Paris, France; <sup>3</sup>AP-HP, Paris, France; <sup>4</sup>AP-HP, Paris, France; <sup>5</sup>AP-HP, Paris, France; <sup>6</sup>AP-HP, Paris, France

<sup>1</sup>Medical Intensive Care Unit, Croix-Rouge, Hôtel-Dieu University Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France; <sup>2</sup>Paris Descartes University, Paris, France; <sup>3</sup>Croix-Rouge, INSERM U1016/INSERM UMR1016, Paris, France; <sup>4</sup>Croix-Rouge, INSERM U1016/INSERM UMR1016, Paris, France; <sup>5</sup>Croix-Rouge, INSERM U1016/INSERM UMR1016, Paris, France; <sup>6</sup>Croix-Rouge, INSERM U1016/INSERM UMR1016, Paris, France

**INTRODUCTION.** Endotoxin (ETX), endotoxin cell specific molecule (1) is a protein preferentially expressed by the endothelium. The expression of ETX is modulated by inflammatory cytokines. In studies with small numbers of patients, plasma endotoxin was used as a surrogate marker to be associated with prognosis of septic patients, and with respiratory failure.

**OBJECTIVES.** To determine whether serum levels of endotoxin at admission were associated with hospital mortality in a large cohort of well-defined patients with septic shock, to analyze whether serum levels of endotoxin were associated with specific organ failures, including respiratory or renal failure, and to test the influence of albumin on endotoxin levels.

**METHODS.** Patients included in the study are those who participated in the endotoxin randomized EARS study (Early Albumin Resuscitation during Septic Shock), evaluating the effects of albumin perfusion in the management of septic shock between July 2008 and April 2010. Serum endotoxin levels were measured at the admission of the patient and at Day 2.

**RESULTS.** Between July 2008 and March 2010, 777 patients were included. The Day 28 - mortality was 25.5 %. Origin of sepsis was lung in 47.0 % of cases, abdominal in 20.4 % of cases, urinary in 19.8 % and 21.8 % in other cases. At the admission, the serum level of endotoxin was significantly different between non-survivors (1.8 ng/ml (3.0 (1.5-7)) and survivors (0.7 ng/ml (2.1 (0.0)),  $P < 0.0001$ ). This difference between patients who would die or survive was also found 48 h after ICU admission, respectively 4.5 ng/ml (4.3 (2.7-7)) vs. 1.9 ng/ml (1.2 (0.3)),  $P < 0.0001$ . Endotoxin level at baseline was correlated with baseline lactate level ( $r = 0.56$  (95 % CI 0.29-0.82), with SAPSII ( $r = 0.18$  (95 % CI 0.09-0.27)) and SOFA ( $r = 0.20$  (95 % CI 0.13-0.27)). However, baseline endotoxin was not different according to the severity of respiratory failure. Finally, endotoxin levels were significantly lower at Day 2 in the albumin group,  $P = 0.019$ .

**CONCLUSIONS.** In a large population of well-characterized patients with septic shock, admission level of endotoxin protein was not at Day 28 and septic shock mortality (day 28). Albumin is associated with a significant decrease of this potential marker of endothelial dysfunction. The usefulness of this marker as a therapeutic target remains to be studied.

**REFERENCES.** Lemaire P, Meyer S, Jans A, et al. (1996) ETX-1, a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 271:30458-30464. Schepers A, Benoiton F, Gargani B, et al. (2006) Endotoxin, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med* 34:532-537. Molitor MB, Shih CV, Schepers A, et al. (2012) Lower serum endotoxin levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma. *Annals of Critical Care* 27:22 (e1-22) (e1).

#### 0772 RESULTS OF IMPLEMENTATION OF AUTOMATIC ELECTRONIC ALERT PROGRAM FOR EARLY DETECTION OF SEVERE SEPSIS PATIENTS IN AN HOSPITAL WITH SEPSIS UNIT

R. Zambrana<sup>1</sup>, C. Barrios<sup>2</sup>, D. Escobar<sup>3</sup>, S. Sánchez<sup>4</sup>, S. Pastor<sup>5</sup>, A. Domínguez<sup>6</sup>, B. Bernal<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ICM, Madrid, Spain; <sup>2</sup>ICM, Madrid, Spain; <sup>3</sup>ICM, Madrid, Spain; <sup>4</sup>ICM, Madrid, Spain; <sup>5</sup>ICM, Madrid, Spain; <sup>6</sup>ICM, Madrid, Spain; <sup>7</sup>ICM, Madrid, Spain

**INTRODUCTION.** Hospital Universitario Dr. Peset, Sección Unidad Intensiva de Cuidados, Valencia, Spain; <sup>2</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Sección Unidad Intensiva de Cuidados, Valencia, Spain; <sup>3</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Sección Unidad Intensiva de Cuidados, Valencia, Spain; <sup>4</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Sección Unidad Intensiva de Cuidados, Valencia, Spain; <sup>5</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Sección Unidad Intensiva de Cuidados, Valencia, Spain; <sup>6</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Sección Unidad Intensiva de Cuidados, Valencia, Spain; <sup>7</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Sección Unidad Intensiva de Cuidados, Valencia, Spain

**INTRODUCTION.** Sepsis is a time-dependent process that must be early detected and treated. Automatic alerts may play an important role in prompt detection.

**OBJECTIVES.** To describe the clinical and epidemiological characteristics of patients with severe sepsis and septic shock detected by a sepsis unit in an ICU of a tertiary hospital and to analyze the influence of the IMPLEMENTATION OF AUTOMATIC ELECTRONIC ALERT PROGRAM (AEAP) on process indicators, length of stay and outcome of these patients.

**METHODS.** During an eighteen months period, severe sepsis and septic shock patients detected at IDU in a teaching hospital were prospectively evaluated. Clinical and microbiological variables and process indicators such as delay of lactate extraction and antibiotic administration were recorded. Two different periods were analyzed in order to analyze the possible differences in process indicators, mortality rates and length of stay. Period A: From 1-December-2012 to 15-June-2013 when a manual electronic check list was used to guide the detection of these patients was applied and Period B: From 16-June-2013 to 15-March-2014 when AEAP was implemented. A descriptive analysis was performed to define the possible differences between the periods using SPSS package (15.0). Statistical significance was considered when  $p$ -value  $< 0.05$ .

**RESULTS.** 408 cases of severe sepsis and septic shock were detected (30.9 % septic shock). Mean age was 72.25  $\pm$  14.51 years, APACHE II and SOFA score were 17.63  $\pm$  6.68 and 8.67  $\pm$  2.97 respectively. The primary focus of infection was the respiratory (40.2 %) followed by urinary (24.3 %) and abdominal (18.2 %). The global mortality was 19.3 %. The distribution of APACHE II and SOFA was the same in the two periods. Antibiotic administration was performed at 160-47  $\pm$  178.2 min. in period A and (57.61  $\pm$  159.6 min. in period B ( $p = 0.225$ ). No differences in delay of lactate extraction were found (161.3  $\pm$  169.1 min vs 160.3  $\pm$  172.3 min,  $p = 0.842$ ). The number of antibiotic therapy between two periods (37.1 % vs. 52.1 %,  $p = 0.01$ ).

**CONCLUSIONS.** These preliminary results showed a clear benefit of AEAP in terms of detection and length of stay showing a non significant decrease of mortality without any changes in process indicators. A significant reduction of inappropriate empirical antibiotic therapy may be the cause of these improved results.

**REFERENCES.** Miller RR et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul; 188(1):77-82.

#### 0773 ADEQUATE ANTIBIOTIC THERAPY PRIOR TO ICU ADMISSION IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK REDUCES HOSPITAL MORTALITY

E. Fernández-De-la-Iglesia<sup>1</sup>, A.M. Escamez-Olivera<sup>2</sup>, A. Gutiérrez-Piñero<sup>3</sup>, V. Corra

<sup>1</sup>Virgen del Rocío University Hospital, Intensive Care Unit, Critical Care and Emergency Department, Sevilla, Spain; <sup>2</sup>Virgen del Rocío University Hospital, Spanish Network for Research in Infectious Diseases, Sevilla, Spain; <sup>3</sup>Virgen del Rocío University Hospital, Intensive Care Unit, Critical Care and Emergency Department, Sevilla, Spain

<sup>1</sup>Virgen del Rocío University Hospital, Intensive Care Unit, Critical Care and Emergency Department, Sevilla, Spain; <sup>2</sup>Virgen del Rocío University Hospital, Spanish Network for Research in Infectious Diseases, Sevilla, Spain; <sup>3</sup>Virgen del Rocío University Hospital, Intensive Care Unit, Critical Care and Emergency Department, Sevilla, Spain